

Aus der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Hinnerk Wulf
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Hypertone Kochsalzlösungen in der Therapie
des Schädel-Hirn-Traumas und des
traumatisch hämorrhagischen Schocks**

Systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse
mit Trial Sequential Analysis

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Franz Schwimmbeck
aus Passau
Marburg, 2021

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am
04.06.2021.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin.

Dekanin: Frau Prof. Dr. D. Hilfiker-Kleiner

Referent: Herr Prof. Dr. L. Eberhart

Korreferent: Herr PD Dr. J. Petermann

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	X
1 Einleitung	1
1.1 Schädel-Hirn-Trauma	1
1.1.1 Begriffsdefinitionen und Ätiologie	1
1.1.2 Epidemiologie	1
1.1.3 Physiologische Besonderheiten	2
1.1.4 Diagnostik	3
1.1.5 Therapie	4
1.2 Hämorrhagischer Schock	4
1.2.1 Begriffsdefinitionen und Ätiologie	4
1.2.2 Epidemiologie	5
1.2.3 Diagnostik	6
1.2.4 Therapie	7
1.3 Small-Volume-Resuscitation	7
1.4 Klassifizierung	8
1.5 Hintergrund	10
1.5.1 Hypertonic Saline in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas	10
1.5.2 Hypertonic Saline in der Therapie des hämorrhagischen Schocks	11
1.6 Fragestellung und Ziel	14
2 Methoden	15
2.1 Protokoll und Registrierung	15
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	15
2.2.1 Studientypen	15
2.2.2 Studienteilnehmer	16
2.2.3 Interventionen	17
2.2.4 Endpunkte	17
2.3 Literatursuche	20
2.3.1 Elektronische Literatursuche	20
2.3.2 Literatursuche in anderen Ressourcen	21
2.4 Datenextraktion und Auswertung	21
2.4.1 Studienauswahl	21

2.4.2	Datenextraktion	21
2.4.3	Beurteilung des Biasrisikos der eingeschlossenen Studien (Risk of Bias)	22
2.4.4	Maßzahlen des Therapieeffekts	25
2.4.5	Handhabung von Problemen der Analyseeinheiten	25
2.4.6	Umgang mit fehlenden Daten	26
2.4.7	Bewertung von Heterogenität	27
2.4.8	Bewertung von Publication Bias	27
2.4.9	Datensynthese	27
2.4.10	Trial Sequential Analysis	27
2.4.11	Subgruppenanalysen	29
2.4.12	Sensitivitätsanalysen	30
2.4.13	Übersicht der Ergebnisse	30
2.5	Unterschiede zwischen Protokoll und Review	30
3	Ergebnisse	32
3.1	Beschreibung der Studien	32
3.1.1	Ergebnisse der Literatursuche	32
3.1.2	Eingeschlossene Studien	34
3.1.3	Ausgeschlossene Studien	60
3.2	Bewertung des Biasrisikos der eingeschlossenen Studien	60
3.2.1	Schädel-Hirn-Trauma: randomisierte kontrollierte Studien	60
3.3	Hämorrhagischer Schock: randomisierte kontrollierte Studien	66
3.4	Vergleich 1: Hypertonic Saline versus Mannitol bei Schädel-Hirn-Trauma	69
3.4.1	Übersichtstabelle der Ergebnisse	69
3.4.2	Primäre Outcomes	70
3.4.3	Main Outcomes	74
3.4.4	Übersichtstabelle ergänzender Ergebnisse	82
3.4.5	Sekundäre Outcomes	83
3.5	Vergleich 2: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie bei Schädel-Hirn-Trauma	87
3.5.1	Übersichtstabelle der Ergebnisse	87
3.5.2	Primäre Outcomes	88
3.5.3	Main Outcomes	94
3.5.4	Übersichtstabelle ergänzender Ergebnisse	98
3.5.5	Sekundäre Outcomes	99
3.6	Vergleich 3: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie bei traumatisch hämorrhagischem Schock	102
3.6.1	Übersichtstabelle der Ergebnisse	102
3.6.2	Primäre Outcomes	103
3.6.3	Main Outcomes	106

3.6.4	Übersichtstabelle ergänzender Ergebnisse.....	111
3.6.5	Sekundäre Outcomes.....	112
3.7	Hypertonic Saline versus andere Kontrolltherapien: deskriptive Analyse	117
3.7.1	Hypertonic Saline versus Mannitol bei nicht-schwerem Schädel-Hirn-Trauma.....	117
3.7.2	Hypertonic Saline und Mannitol: alternierende Therapie.....	117
3.7.3	Hypertonic Saline: Bolus- versus kontinuierliche Applikation	118
3.7.4	Hypertone Kochsalzlösung versus hypertone Laktat-balancierte Kristalloidlösung.....	119
3.7.5	Hypertone Kochsalzlösung versus hypertone Acetat-balancierte Kristalloidlösung.....	119
3.7.6	Hypertone Kochsalzlösung versus hypertones Natriumbikarbonat ...	119
3.7.7	Vergleich hypertoner Kochsalzlösungen verschiedener Konzentrationen und Dosierungen.....	120
3.7.8	Hypertone Kochsalzlösung bei normonatriämischer versus hypernatriämischer Ausgangssituation	123
3.7.9	Hypertone Kochsalzlösung mit versus ohne Furosemid-Begleittherapie	123
3.7.10	Intraossäre versus zentralvenöse Applikation einer hypertonen Kochsalzlösung	123
3.7.11	Hypertonic Saline versus nicht-osmotisch wirksame Substanzen zur Senkung des intrakraniellen Drucks	123
3.7.12	Hypertone Kochsalzlösung versus physiologische Kochsalzlösung in der Wirkung auf Schmerzen nach leichtem Schädel-Hirn-Trauma	124
3.8	Adverse Events.....	124
3.8.1	Störungen des Elektrolyt- und Säure-Base-Haushalts	125
3.8.2	Infektionen	127
3.8.3	Nierenfunktion	128
3.8.4	ARDS, Lungenödem und Oxygenierung	130
3.8.5	Kardiovaskuläre Ereignisse.....	131
3.8.6	Thrombotische Komplikationen	132
3.8.7	Hämatologische Komplikationen.....	133
3.8.8	Lokale Reaktionen	134
3.8.9	Zentrale pontine Myelinolyse	135
4	Diskussion	136
4.1	Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas	136
4.2	Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas.....	138
4.3	Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks.....	142

4.4	Hypertonic Saline versus andere Kontrolltherapien	148
4.5	Adverse Events.....	150
4.6	Nichtrandomisierte Studien.....	151
4.7	Limitationen	153
5	Zusammenfassung.....	155
6	Summary.....	158
7	Literaturverzeichnis.....	161
8	Anhang	187
8.1	Charakteristika der eingeschlossenen randomisierten und quasi-randomisierten kontrollierten Studien	187
8.2	Suchstrategie der Datenbankrecherche	245
8.3	Ergänzende Daten und Analysen	251
8.3.1	Vergleich 1: Hypertonic Saline versus Mannitol bei Schädel-Hirn-Trauma	251
8.3.2	Vergleich 2: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie bei Schädel-Hirn-Trauma	270
8.3.3	Vergleich 3: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie bei traumatisch hämorrhagischem Schock	275
8.4	Adverse Events.....	289
8.5	Sensitivitätsanalysen	308
	Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen	318
	Danksagung	322

Abkürzungsverzeichnis

AIS	Abbreviated Injury Scale
AKI	akute Nierenschädigung (engl. acute kidney injury)
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ATLS	Advanced Trauma Life Support
BUN	Harnstoff-Stickstoff (engl. blood urea nitrogen)
bzw.	beziehungsweise
cCT	kranielle Computertomografie (engl. cranial computed tomography)
CPP	zerebraler Perfusionsdruck (engl. cerebral perfusion pressure)
CT	Computertomografie
DIC	disseminierte intravasale Koagulopathie (engl. disseminated intravascular coagulation)
EK	Erythrozytenkonzentrat
Ep.	Episoden
ETC	European Trauma Council
etc.	et cetera
FAST	Focused Assessment with Sonography for Trauma
FB	Futility Boundary
GCS	Glasgow Coma Scale
GOS	Glasgow Outcome Scale
GOSE	Extended Glasgow Outcome Scale
HES	Hydroxyethylstärke
HF	Herzfrequenz
HR	Hazard Ratio
HS	Hypertonic Saline
HSAc	hypertone Acetat-balancierte Kristalloidlösung
HSD	Hypertonic Saline-Dextran
HSL	hypertone Laktat-balancierte Kristalloidlösung
i. o.	intraossär
ICP	intrakranieller Druck (engl. intracranial pressure)
ICU	Intensivstation (engl. intensive care unit)
IQR	Interquartilsabstand (engl. interquartile range)
ISS	Injury Severity Score
KG	Körpergewicht
KOF	KOF
kont.	kontinuierlich
M	Mannitol
MAP	mittlerer arterieller Druck (engl. mean arterial pressure)
MD	Mittelwertsdifferenz
Mio.	Million
MODS	Multi Organ Dysfunction Scores
Mrd.	Milliarde
MW	Mittelwert

n. a.	nicht angegeben
n. s.	nicht signifikant
NaBik	Natriumbikarbonat
NCT trial)	nichtrandomisierte kontrollierte Studie (engl. non-randomized controlled trial)
NS	physiologische Kochsalzlösung (engl. normal saline)
OR	Odds Ratio
pBtO ₂ brain tissue)	Sauerstoffpartialdruck im Hirngewebe (engl. partial pressure of O ₂ in brain tissue)
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (engl. randomized controlled trial)
RIS	erforderliche Stichprobengröße (engl. required information size)
RL	Ringer-Laktat
RoB	Biasrisiko (engl. risk of bias)
RR	relatives Risiko
RRR	relative Risikoreduktion
RTS	Revised Trauma Score
SAB	Subarachnoidalblutung
SBP	systolischer Blutdruck (engl. systolic blood pressure)
SD	Standardabweichung (engl. standard deviation)
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
TRISS	Trauma Injury Severity Score
TSA	Trial Sequential Analysis
TSMB	Trial Sequential Monitoring Boundary
UK	Vereinigtes Königreich (engl. United Kingdom)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (engl. United States of America)
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel
ZPM	zentrale pontine Myelinolyse
ZVD	zentralvenöser Druck
ZVK	zentraler Venenkatheter

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	PRISMA-Flussdiagramm. HS – Hypertonic Saline; M – Mannitol; RCT – randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); TBI – Schädel-Hirn-Trauma (traumatic brain injury).....	33
Abbildung 2	Risk of bias summary: Bewertung für die einzelnen Risk of Bias-Kategorien der Studien zum Schädel-Hirn-Trauma.....	65
Abbildung 3	Risk-of-Bias-Graph: Biasrisiko der Studien zum Schädel-Hirn-Trauma für die verschiedenen Risk of Bias-Kategorien als prozentualer Anteil aller Studien	66
Abbildung 4	Risk of bias summary: Bewertung für die einzelnen Risk of Bias-Kategorien der Studien zum traumatisch hämorrhagischen Schock....	68
Abbildung 5	Biasrisiko der Studien zum traumatisch hämorrhagischen Schock für die verschiedenen Risk of Bias-Kategorien als prozentualer Anteil aller Studien	69
Abbildung 6	Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 1: Mortalität zum Ende des Studien-Follow-up, RCTs.....	70
Abbildung 7	Trial Sequential Analysis (TSA) von Vergleich 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 1: Mortalität, Studienende.	71
Abbildung 8	Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 1: gutes neurologisches Outcome ($GOS \geq 4$; $GOSE \geq 5$) zum Ende des Studien-Follow-up, RCTs.	72
Abbildung 9	Trial Sequential Analysis (TSA) von Vergleich 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 2: gutes neurologisches Outcome, Studienende.	73
Abbildung 10	Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 3: ICP (30–60 min/Nadir) [mmHg], RCTs.	74
Abbildung 11	Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 3: ICP (30–60 min/Nadir) [mmHg], RCTs und NCTs.	75
Abbildung 12	Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 4: CPP (30–60 min/Nadir) [mmHg], RCTs.	76
Abbildung 13	Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 4: CPP (30–60 min/Nadir) [mmHg], RCTs und NCTs.	77
Abbildung 14	Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 5: pBtO ₂ (30–60 min/Nadir) [mmHg], RCTs.	78

Abbildung 15	Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 5: pBtO ₂ (30–60 min/Nadir) [mmHg], RCTs und NCTs.	78
Abbildung 16	Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 6: Therapieversagen, RCTs.	79
Abbildung 17	Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 6: Therapieversagen, RCTs und NCTs.	79
Abbildung 18	Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 7: Dauer erhöhten ICPs pro Tag [h/d], RCTs.	80
Abbildung 19	Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 7: Dauer erhöhten ICPs pro Tag [h/d], RCTs.	81
Abbildung 20	Forest-Plot des Vergleichs 2: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 1: Mortalität zum Ende des Studien-Follow-up, RCTs.	88
Abbildung 21	Trial Sequential Analysis (TSA) von Vergleich 2: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 1: Mortalität, Studienende.	89
Abbildung 22	Forest-Plot des Vergleichs 2: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 1: Mortalität zum Ende des Studien-Follow-up, RCTs und NCTs.	90
Abbildung 23	Forest-Plot des Vergleichs 2: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 2: gutes neurologisches Outcome (GOS \geq 4; GOSE \geq 5) zum Ende des Studien-Follow-up, RCTs.	91
Abbildung 24	Trial Sequential Analysis (TSA) von Vergleich 2: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 2: gutes neurologisches Outcome, Studienende.	92
Abbildung 25	Forest-Plot des Vergleichs 2: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 2: gutes neurologisches Outcome (GOS \geq 4; GOSE \geq 5) zum Ende des Studien-Follow-up, RCTs und NCTs.	93
Abbildung 26	Forest-Plot des Vergleichs 2: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 3: maschinelle Beatmung, Dauer [d], RCTs.	94
Abbildung 27	Forest-Plot des Vergleichs 2: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 3: maschinelle Beatmung, Dauer [d], RCTs und NCTs.	94
Abbildung 28	Forest-Plot des Vergleichs 2: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 4: Katecholamintherapie, Dauer [d], RCTs.	95

Abbildung 29	Forest-Plot des Vergleichs 2: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 5: SBP (30–60 min) [mmHg], RCTs.	96
Abbildung 30	Forest-Plot des Vergleichs 2: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 6: Dauer erhöhten ICPs pro Tag [h/d], RCTs.	96
Abbildung 31	Forest-Plot des Vergleichs 2: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 7: Dauer erniedrigten CPPs pro Tag [h/d], RCTs.	97
Abbildung 32	Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 1: Mortalität zum Ende des Studien-Follow-up, RCTs.....	103
Abbildung 33	Trial Sequential Analysis (TSA) von Vergleich 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 1: Mortalität, Studienende.	104
Abbildung 34	Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 2: Mortalität nach 24 h, RCTs.	105
Abbildung 35	Trial Sequential Analysis (TSA) von Vergleich 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 2: Mortalität nach 24 h.....	106
Abbildung 36	Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch-hämorrhagischen-Schocks, Outcome 3: maschinelle Beatmung, Dauer [d], RCTs.	106
Abbildung 37	Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch-hämorrhagischen-Schocks, Outcome 3: maschinelle Beatmung, Dauer [d], RCTs und NCTs.....	107
Abbildung 38	Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 5: SBP (30–60 min), RCTs.	108
Abbildung 39	Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 6: Laktat (mg/dl), RCTs.	109
Abbildung 40	Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 7: Multiorganversagen, RCTs.	109
Abbildung 41	Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 7: Multiorganversagen, RCTs und NCTs.	110

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Glasgow Outcome Scale (GOS) und Extended Glasgow Outcome Scale (GOSE).....	10
Tabelle 2	Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas – Main Outcomes	18
Tabelle 3	Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas – Main Outcomes	19
Tabelle 4	Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des hämorrhagischen Schocks – Main Outcomes	19
Tabelle 5	Charakteristika der eingeschlossenen Studien im Vergleich 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas	35
Tabelle 6	Charakteristika der eingeschlossenen Studien im Vergleich 2: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas	37
Tabelle 7	Charakteristika der eingeschlossenen Studien im Vergleich 3: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks	39
Tabelle 8	Charakteristika der eingeschlossenen nichtkontrollierten Studien: Hypertonic Saline in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas	41
Tabelle 9	Charakteristika eingeschlossenen kontrollierten Studien, für die keine Metaanalysen erstellt wurden: Hypertonic Saline versus andere Kontrolltherapien.....	47
Tabelle 10	Hypertonic Saline - als Bolus applizierte Infusionslösungen	57
Tabelle 11	Hypertonic Saline - kontinuierlich infundierte Infusionslösungen	59
Tabelle 12	Übersicht der Ergebnisse und Bewertung der Qualität der Evidenz durch GRADE	69
Tabelle 13	Ergänzende Ergebnisse im Vergleich 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas.....	82
Tabelle 14	Übersicht der Ergebnisse und Bewertung der Qualität der Evidenz durch GRADE	87
Tabelle 15	Ergänzende Ergebnisse im Vergleich 2: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas	98
Tabelle 16	Übersicht der Ergebnisse und Bewertung der Qualität der Evidenz durch GRADE	102
Tabelle 17	Ergänzende Ergebnisse im Vergleich 3: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks.....	111

1 Einleitung

1.1 Schädel-Hirn-Trauma

1.1.1 Begriffsdefinitionen und Ätiologie

Ein Schädel-Hirn-Trauma (SHT) ist die Verletzung zerebraler Strukturen als Folge einer direkten Gewalteinwirkung. Eine Schädelverletzung ohne neurologische Funktionseinschränkungen und ohne Verletzung neuronaler Strukturen wird in Abgrenzung dazu Schädelprellung genannt (Firsching et al., 2017).

Man unterscheidet primäre und sekundäre zerebrale Schädigungen. Primäre Schädigungen sind irreversibel und treten als unmittelbare Folge von extern einwirkender Beschleunigungskräfte oder eines penetrierenden Fremdkörpers sofort auf. Sie können fokal oder als diffuse axonale Schädigung auftreten, beim Abscheren von Blutgefäßen treten Hämorrhagien (intra- und extrazerebral) auf (Maas et al., 2008).

Sekundäre Schädigungen hingegen entstehen mit einer zeitlichen Latenz und führen durch Neurotransmitter vermittelte Vorgänge, freie Radikalbildung, mitochondriale Dysfunktion und Entzündungsantwort zu erhöhter Kapillarpermeabilität, zerebralem Ödem, erhöhtem intrakraniellen Druck (ICP, engl. intracranial pressure), Apoptose und Nekrose (Maas et al., 2008, Morganti-Kossmann et al., 2002, Galluzzi et al., 2009). Die Verminderung sekundärer zerebraler Schädigungen ist das Ziel therapeutischer Maßnahmen.

1.1.2 Epidemiologie

Jährlich erleiden in Deutschland etwa 273 000 Personen ein SHT. Eine einjährige prospektive Kohortenstudie ermittelte eine Inzidenz von 332 pro 100 000 Einwohner. Dabei zeigt sich eine dreigipflige Altersverteilung mit Häufigkeitsschwerpunkten im Kindesalter, bei den 20- bis 30-jährigen und im Alter. Mit 58 % sind überwiegend Männer betroffen. Die Einteilung in Schweregrade erfolgt üblicherweise anhand der Glasgow Coma Scale (GCS), wobei 91 % als leicht einzuordnen sind, 4 % als mittelschwer und 5 % als schwer. Die häufigsten Ursachen eines SHT sind zu 53 % Stürze, zu 26 % Verkehrsunfälle und zu 14 % Gewaltanwendungen. Dabei sind Verkehrsunfälle unter den schweren SHT mit 53 % die Hauptursache. Bei einer Letalität von 1 % sterben 2632 Patienten jährlich durch ein SHT. Die jährlichen volkswirtschaftlichen Kosten in

Deutschland werden auf 2,8 Mrd. Euro geschätzt (Rickels et al., 2011, Rickels et al., 2010).

1.1.3 Physiologische Besonderheiten

Die Monro-Kellie-Doktrin wurde im 18. Jahrhundert formuliert (Monro, 1783, Kellie, 1824). Sie besagt, dass der intrakranielle Raum in die drei Kompartimente Hirngewebe, Liquor und Blut unterteilt werden kann. Er wird vom starren, nahezu nicht expandierbaren knöchernen Schädel umgeben. Eine Volumenzunahme eines der Kompartimente bedingt die Volumenabnahme eines oder beider der anderen Kompartimente. Eine weitere Volumenzunahme jenseits dieser Kompensationsmöglichkeit hat einen überproportionalen Anstieg des ICP zur Folge (Juratli et al., 2015, Schaller and Graf, 2005). Der normwertige ICP eines liegenden Erwachsenen ist 7–15 mmHg (Czosnyka and Pickard, 2004), eines Kindes 3–7 mmHg (Juratli et al., 2015). Werte über 20 mmHg sind mit erhöhter Mortalität und schlechterem Outcome assoziiert (Badri et al., 2012, Balestreri et al., 2006) und erfordern therapeutische Maßnahmen (Firsching et al., 2017, Kochanek et al., 2019).

Neben dem ICP bildet der zerebrale Perfusionsdruck (CPP, engl. cerebral perfusion pressure) eine relevante Größe. Er lässt sich rechnerisch aus ICP und mittlerem arteriellem Druck (MAP, engl. mean arterial pressure) bestimmen (Francoeur et al., 2016):

$$CPP = MAP - ICP$$

Der CPP wird als Druckgradient vom arteriellen Gefäßsystem zum Hirngewebe aufgefasst und somit als Voraussetzung für zerebralen Blutfluss und eine ausreichende Sauerstoffversorgung (Juratli et al., 2015). Als Ziel werden CPP-Werte von über 50 mmHg (Firsching et al., 2017) oder 60 mmHg (Brain Trauma Foundation, 2016) angesehen, wobei ein durch Vasopressoren und aggressive Volumentherapie über 70 mmHg angehobener CPP keinen zusätzlichen Nutzen mit sich bringt (Clifton et al., 2002) und mit vermehrtem Auftreten von ARDS (engl. acute respiratory distress syndrome) assoziiert ist (Contant et al., 2001).

Die zerebralen arteriellen Gefäße eines Gesunden unterliegen dem Mechanismus der zerebralen Autoregulation (Strandgaard and Paulson, 1984). Über arterielle Kaliberschwankungen wird bei CPP-Werten von 50 bis 150 mmHg der zerebrale Blutfluss konstant gehalten (Rossaint et al., 2019). Bei Patienten mit einem schweren SHT ist die zerebrale Autoregulation häufig aufgehoben (Enevoldsen and Jensen, 1978). Jede Erhö-

hung des MAP hat dann eine Erhöhung des zerebralen Blutflusses und -volumens und dadurch eine Erhöhung des ICP zur Folge (Strandgaard and Paulson, 1984).

1.1.4 Diagnostik

In der Diagnostik hat die klinisch neurologische Untersuchung einen hohen Stellenwert (Riker and Fugate, 2014). Symptome eines SHT können unter anderem Kopfschmerzen, Schwindel, Doppelbilder, Schwerhörigkeit, Bewusstseinstörung und Bewusstlosigkeit sein. Dilatierte, lichtstarre Pupillen, Beuge- und Strecksynergismen sowie der Cushing-Reflex mit Hypertonie, relativer Bradykardie und periodischer Atmung können Zeichen einer lebensbedrohlichen Einklemmung sein (Frowein, 1976, Gurdjian et al., 1979, Wan et al., 2008).

Der Goldstandard in der Bildgebung ist die kranielle Computertomografie (cCT, engl. cranial computed tomography) (Pandor et al., 2012, Ding et al., 2012). Die cCT gibt Aufschluss über Lokalisation, Art, Ausmaß und den Verlauf von zerebralen Verletzungen und Begleitverletzungen. Die Durchführung ist bei Patienten mit eingeschränktem Bewusstsein, Amnesie, Krampfanfällen und anderen neurologischen Störungen, Zeichen einer Schädelfraktur oder Liquorfistel sowie bei Hinweisen einer Gerinnungsstörung obligat (Firsching et al., 2017).

Erhöhter ICP ist nach einem schweren SHT häufig und wird oft durch ein zerebrales Ödem verursacht (Chesnut et al., 2012). Da hoher ICP mit einer erhöhten Mortalität und einem schlechteren Rehabilitationsergebnis assoziiert ist (Badri et al., 2012, Balestreri et al., 2006), ist die ICP-Kontrolle eine wichtige Komponente der SHT-Therapie. Nationale und internationale Leitlinien empfehlen daher die Durchführung eines invasiven ICP-Monitorings mittels operativer Anlage einer Ventrikel- oder Parenchymsonde bei Patienten mit schwerem SHT (Brain Trauma Foundation, 2016, Firsching et al., 2017, Kochanek et al., 2019). Invasives ICP-Monitoring entspricht gängiger klinischer Praxis, wenngleich in einer randomisierten kontrollierten Studie keine Überlegenheit des ICP-Monitorings gegenüber cCT-Verlaufskontrollen und neurologischer Untersuchung gezeigt wurde (Chesnut et al., 2012). Wie die aus dem ICP-Monitoring gewonnenen Informationen optimal für Therapieentscheidungen genutzt werden können ist deshalb Gegenstand derzeitiger Forschung (Arunkumar et al., 2016, Dixon et al., 2016, Alali et al., 2013, Alali et al., 2015, Farahvar et al., 2012, Gerber et al., 2013, Talving et al., 2013). In einer aktuellen Metaanalyse hat sich die Überwachung von ICP, CPP und Sauerstoffpartialdruck im Hirngewebe (pBtO₂, engl. partial pressure of O₂ in brain tissue) als

vorteilhaft gegenüber einem reinen ICP- und CPP-Monitorings auf das klinische Langzeitergebnis erwiesen (Xie et al., 2017).

1.1.5 Therapie

Grundlegend in der Behandlung des SHT ist die Aufrechterhaltung der Vitalparameter innerhalb der physiologischen Grenzen, darunter Normoxie, Normokapnie und Normotonie. Es wird eine Schutzintubation bei einem GCS-Wert ≤ 8 empfohlen. Analgosedierung und antikonvulsive Substanzen sind medikamentöse Therapien. Der Nutzen einer protektiven Hypothermie wird diskutiert. Bei raumfordernden intrakraniellen Verletzungen und intrakraniellen Blutungen stehen operative Therapiemöglichkeiten zur Verfügung (Firsching et al., 2017).

Erhöhtem ICP kann nichtmedikamentös mit Oberkörperhochlagerung und kurzfristiger Hyperventilation entgegengewirkt werden. Als medikamentöse Verfahren werden vor allem Osmotherapeutika eingesetzt, darunter Mannitol und die in dieser Arbeit untersuchten hypertonen Kochsalzlösungen. Daneben sind Barbiturate und Analgetika Therapieoptionen. Die dekompressive Kraniektomie stellt die Ultima Ratio der Behandlung erhöhten ICPs dar (Firsching et al., 2017).

1.2 Hämorrhagischer Schock

1.2.1 Begriffsdefinitionen und Ätiologie

Ein Schock ist definiert als die unzureichende Durchblutung von Organen und Gewebe mit der Folge eines Missverhältnisses von Sauerstoffangebot und -verbrauch (Janssens and Graf, 2004). Je nach Ursache werden der hypovolämische, kardiogene, distributive und obstruktive Schock unterschieden. Ein hämorrhagischer Schock stellt eine Form des hypovolämischen Schocks dar. Dabei führt ein stumpfes oder penetrierendes Trauma zu einer intra- oder extrakorporalen Blutung. Dies resultiert im Verlust von Wasser, Elektrolyten, Kolloiden, Gerinnungsfaktoren, Thrombozyten und Blutzellen aus dem Gefäßsystem (Cherkas, 2011). Ein SIRS (engl. systemic inflammatory response syndrome) ist die immunologische Antwort auf Hämorrhagie und Gewebeschaden und führt zu weiteren Flüssigkeitsverlusten durch erhöhte Kapillarpermeabilität und Extravasation (Lenz et al., 2007). Die sympathoadrenerge Gegenreaktion auf das zu geringe zirkulierende Blutvolumen gewährleistet die adäquate Sauerstoffversorgung lebenswichtiger Organe wie Gehirn und Herz. Die kompensatorische Minderperfusion des Splanchnikusversorgungsgebiets, renaler, muskulärer und kutaner Gewebe resultiert in Gewebehypoxie,

Laktatazidose, Immunantwort und Mikroperfusionsstörung (Tachon et al., 2014, Ellis et al., 2005). Gerinnungskaskaden werden initial über Gewebeschäden aktiviert. Immunologische Vorgänge, Azidose, Hypothermie, Hämodilution und fibrinolytische Vorgänge sind Teil der multifaktoriellen Genese einer Koagulopathie (Hess et al., 2008). Über 30 % aller Traumapatienten weisen bei der Ankunft in der Notaufnahme eine Koagulopathie auf (Maegle et al., 2007). Das Mortalitätsrisiko ist dabei vierfach im Vergleich zu Traumapatienten ohne Koagulopathie (MacLeod et al., 2003). In späteren Phasen nach einem traumatisch hämorrhagischen Schock kann der klinische Verlauf durch Organversagen und Multiorganversagen kompliziert werden. Das initiale Verletzungsausmaß, die Dauer des Schocks, der Reperfusionsschaden, die Dauer der mechanischen Beatmung und eine begleitende Sepsis sind dabei von Relevanz (Dewar et al., 2009).

Einige Autoren unterteilen den hypovolämischen Schock in hämorrhagischer Schock, hypovolämischer Schock, traumatisch hämorrhagischer Schock und traumatisch hypovolämischer Schock (Adams et al., 2001). Hierbei wird mit den Begriffen „hämorrhagisch“ eine akute Blutung, „hypovolämisch“ eine Hypovolämie ohne Blutung und „traumatisch“ das Vorhandensein einer traumatisch bedingten Gewebeschädigung beschrieben. In der vorliegenden Arbeit ist mit „traumatisch hämorrhagischen Schock“ gemeint, dass die Ursache des Schocks ein Trauma ist, eine Unterscheidung in Formen mit und ohne Gewebeschädigung wird nicht getroffen.

1.2.2 Epidemiologie

2010 starben weltweit 5,1 Mio. Menschen aufgrund eines Traumas, entsprechend 9,6 % aller Todesfälle. Dabei war mit 89 % aller traumabedingten Todesfälle die Mortalität in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen – verglichen mit einem Anteil von 84 % aller Todesfälle – überproportional hoch. Auf einkommensstarke Länder entfielen 6 % der weltweiten Todesfälle durch ein Trauma (Norton and Kobusingye, 2013). Unter Todesfällen durch unbeabsichtigte Verletzungen finden sich als Ursachen am häufigsten mit 27,5 % Unfälle im Straßenverkehr, Stürze zu 10,7 %, Ertrinken zu 6,9 % und Hitzeeinwirkungen zu 6,7 %. Die beabsichtigten Verletzungen durch Selbstverletzung und interpersonelle Gewalt machen insgesamt 26,4 % der traumabedingten Todesfälle aus. Durch Naturgewalten starben 3,9 % aller Unfalltoten und durch Kriege 0,4 %. Männer sind mit 68,2 % häufiger betroffen (Lozano et al., 2012). In Industrienationen sind in den Altersgruppen von 5 bis 44 Jahren Unfälle im Straßenverkehr die häufigste Todes-

ursache (Krug et al., 2000). Es wird geschätzt, dass 1 bis 2 % aller Traumapatienten, die eine medizinische Behandlung erhalten, die Kriterien eines hämorrhagischen Schocks erfüllen (Holcomb et al., 2007).

1.2.3 Diagnostik

Die Diagnose eines hämorrhagischen Schocks muss unverzüglich gestellt und eine Therapie eingeleitet werden. Im präklinischen Setting stehen apparative Untersuchungsmöglichkeiten weitestgehend nicht zur Verfügung. Anamnese und körperliche Untersuchung haben deshalb einen hohen Stellenwert. Leitsymptome sind Hypotonie und Tachykardie. Herzfrequenz und systolischer Blutdruck korrelieren mit der verlorenen Blutmenge, noch stärker ist die Korrelation bei deren Quotienten, dem Schockindex. Werte $\geq 0,9$ – wegen der vereinfachten Anwendung und hinreichenden Genauigkeit wird häufig auch ≥ 1 angegeben – machen einen Schock wahrscheinlich (Pacagnella et al., 2013, Olaussen et al., 2014).

$$\text{Schockindex} = \frac{\text{Herzfrequenz}}{\text{systolischer Blutdruck}}$$

Der posturale Anstieg der Herzfrequenz $\geq 30/\text{min}$ oder Abfall des systolischen Blutdrucks um mehr als 20 mmHg sind den Werten beim liegenden Patienten in der Sensitivität überlegen (McGee et al., 1999), jedoch ist diese Untersuchung beim immobilisierten Traumapatienten häufig nicht praktikabel. Weitere Symptome können eine verlängerte kapilläre Füllungszeit, Agitiertheit und Bewusstseinsstrübung infolge einer zerebralen Hypoxie, Hautblässe und Kaltschweißigkeit infolge der sympathoadrenerg vermittelten Vasokonstriktion sowie Tachypnoe, Hyperventilation und Oligurie sein (Janssens and Graf, 2004). Ebenso schließt ein unauffälliger Untersuchungsbefund einen Schock auf zellulärer Ebene nicht aus (Jousi et al., 2010).

Innerklinisch sind laborchemische Untersuchungen möglich, insbesondere die Blutgasanalyse, die über Oxygenierung und Säure-Basen-Haushalt Aufschluss gibt (Dabrowski et al., 2000). Schnell orientierend ist die FAST-Sonografie (engl. focused assessment with sonography for trauma) eine sensitive Methode zum Erkennen eines Hämato-peritoneums, -thorax oder -perikards (Bode et al., 1993, Rozycki et al., 1993, Boulanger et al., 1996). Den detaillierten Aufschluss über das Verletzungsmuster liefert schließlich ein Spiral-CT (Computertomografie) (Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie, 2016).

1.2.4 Therapie

Bei der Therapie eines Traumapatienten wird den Ausbildungsstandards ATLS (Advanced Trauma Life Support) und ETC (European Trauma Council) zufolge nach dem ABCDE-Schema vorgegangen. Das Akronym gibt die Reihenfolge der nach Dringlichkeit geordneten Schritte zur Sicherung der Vitalfunktionen vor: Airway, Breathing, Circulation, Disability, Exposure (engl. für Atemwege, Atmung, Kreislauf, neurologisches Defizit, Expositionen) (American College of Surgeons. Committee on Trauma, 2012, Thies et al., 2007).

Die präklinische Therapie eines schwerverletzten Patienten mit unkontrollierter Hämorrhagie ohne SHT beinhaltet die Volumentherapie mit einem Zielblutdruck auf niedrigem Niveau nach dem Prinzip der permissiven Hypotonie, um einen Blutverlust durch nicht gestillte Blutungen gering zu halten. Blutungen an Extremitäten werden nach einem Stufenschema durch Kompression, Kompressionsverband oder Tourniquet behandelt. Die Blutstillung kann dem Sichern der Vitalfunktionen nach dem ABCDE-Schema bei akut vitaler Bedrohung vorangestellt werden. Hämostyptika stehen ergänzend zur Verfügung (Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie, 2016, National Clinical Guideline Centre, 2013).

Die innerklinische Therapie wird häufig nach dem Konzept der Damage Control Surgery durchgeführt. Dabei wird in einer ersten Phase die operative Blutstillung durchgeführt, gefolgt von der intensivmedizinischen Optimierung von hämodynamischen und metabolischen Funktionen. In einer dritten Phase werden Verletzungen durch definitive Rekonstruktionen erneut operativ therapiert (Bogert et al., 2016, Fries and Midwinter, 2010).

1.3 Small-Volume-Resuscitation

Der Begriff der Small-Volume-Resuscitation wurde in einer tierexperimentellen Studie zum hämorrhagischen Schock geprägt. Die Infusion einer 7,5 % NaCl-Lösung erhöhte das Plasmavolumen mehr, die einer physiologischen Kochsalzlösung weniger, als dies allein durch das infundierte Volumen erklärbar gewesen wäre (Nakayama et al., 1984). Eine schnell infundierte geringe Menge von Hypertonic Saline (HS), also einer hypertonen Kochsalz- oder anderen hypertonen kristalloiden Lösung, erhöht die Plasmaosmolalität, wobei der entstehende Konzentrationsgradient zum Einstrom von Flüssigkeit aus Interstitium, Endothel und Erythrozyten und somit zu Hämodilution und vermin-

derter Blutviskosität führt (Kreimeier et al., 2001). Das dadurch vergrößerte intravasale Plasmavolumen kann kardiale Vorlast, Schlagvolumen und den arteriellen Blutdruck wiederherstellen (Rocha-e-Silva et al., 1986, de Felipe et al., 1980, Velasco et al., 1980). Neben der Kapillarvergrößerung durch die osmotisch bedingte Größenabnahme des Endothels (Mazzoni et al., 1990) wirkt sich die Bolusinfusion einer hypertonen Kochsalzlösung auch relaxierend auf die glatte Muskulatur von Gefäßen aus (Rocha-e-Silva and Poli de Figueiredo, 2005). Der verminderte Gefäßwiderstand bewirkt zusammen mit der verminderten Blutviskosität einen positiven Effekt auf die Mikrozirkulation im Koronar- (Crystal et al., 1994), renalen (Gazitua et al., 1969, Maningas, 1987), intestinalen (Kreimeier et al., 1990) und Skelettmuskelstromgebiet (Rocha-e-Silva et al., 1986). Die Kombination einer hypertonen Kochsalzlösung mit einem Kolloid, wie z. B. einem Dextran, Gelatine oder Hydroxyethylstärke (HES), kann den Volumeneffekt und die Wirkdauer deutlich verlängern (Adams et al., 1998). In Deutschland wurden die ersten hypertonen Kristalloide kombiniert mit Kolloiden 2000 zugelassen (Kreimeier et al., 2001). Sie waren bis zu den Zulassungsbeschränkungen 2013 (European Medicines Agency, 2013) das Mittel der ersten Wahl in der Small-Volume-Resuscitation des hämorrhagischen Schocks (James et al., 2011, Grba-Bujevic et al., 2012), der Sepsis (Zanotti Cavazzoni and Dellinger, 2006) und von Verbrennungen (Vlachou et al., 2010).

1.4 Klassifizierung

Nachfolgend werden in dieser Arbeit verwendete Klassifizierungssysteme und Schweregradeinteilungen vorgestellt.

Die übliche Schweregradeinteilung des SHT erfolgt anhand der GCS, einem Summenscore, der Werte von 3 bis 15 annimmt. Die GCS wird aus den drei Kategorien Augen öffnen (1–4 Punkte), verbale Reaktion (1–5 Punkte) und motorische Reaktion (1–6 Punkte) gebildet (Teasdale and Jennett, 1974). Die GCS-Werte 3–8 entsprechen einem schweren, 9–12 einem mittelschweren, 13–15 einem leichten SHT.

Die Einteilung des SHT nach Tönnis and Loew (1953) erfolgt aus der Retrospektive und ist weniger gebräuchlich.

Die Verletzungsschwere infolge eines Traumas kann anhand der Werte des Injury Severity Scores (ISS) und der Abbreviated Injury Scale (AIS) bemessen werden. Die AIS beschreibt die Verletzungsintensität für 6 Körperregionen jeweils mit Werten von 0

(nicht verletzt) bis 6 (maximal verletzt). Der Wert der Kopf-Kategorie der AIS wird als Skala der Verletzungsintensität bei einer Kopfverletzung verwendet. Der ISS vereint Quadrate der 3 höchsten AIS-Werte und nimmt die Werte 0–75 an (Baker et al., 1974, Copes et al., 1988).

Der Revised Trauma Score (RTS) ist ein weiteres Graduierungssystem für Traumapatienten. Der RTS wird aus GCS, systolischem Blutdruck und Atemfrequenz bestimmt und nimmt die Werte 0–12 an (Champion et al., 1989).

Die Überlebenswahrscheinlichkeit eines Patienten kann mit der TRISS-Methode (engl. trauma injury severity score) abgeschätzt werden. Es fließen Alter, RTS und ISS in die Berechnung ein (Boyd et al., 1987).

Der Marshall-Score bietet eine Einteilungsmöglichkeit von zerebralen Verletzungen nach radiomorphologischen Kriterien mit Hilfe eines cCT. Dabei wird mit Werten von I bis VI klassifiziert, ob und in welchem Ausmaß eine Mittenlinienverlagerung vorhanden ist, eine Kompression der basalen Zisternen oder eine diffuse Verletzung vorliegt (Marshall et al., 1992).

Die Entwicklung eines Multiorganversagens wird anhand des Multi Organ Dysfunction Scores quantifiziert. Es wird nach objektiv definierten Kriterien für 6 Organsysteme jeweils eine Punktezahl von 0 bis 4 vergeben. Bewertet werden die respiratorische, die renale, die hepatische, die kardiovaskuläre Funktion, die Thrombozytenzahl und der Bewusstseinszustand anhand der GCS. Der Multi Organ Dysfunction Score nimmt Werte von 0 bis 24 an und korreliert mit dem Mortalitätsrisiko (Marshall et al., 1995).

Zur Quantifizierung des funktionellen Rehabilitationszustandes eines Patienten mit einer Hirnschädigung existiert die fünfstufige Glasgow Outcome Scale (GOS) (Jennett and Bond, 1975). Sie wurde um drei Stufen erweitert zur Extended Glasgow Outcome Scale (GOSE, Tabelle 1) (Jennett et al., 1981, Jennett and Teasdale, 1981). Beide Skalen sind gebräuchlich in der Bewertung des Outcomes und standardisiert anwendbar (Wilson et al., 1998).

Tabelle 1 **Glasgow Outcome Scale (GOS) und Extended Glasgow Outcome Scale (GOSE)**

GOS		GOSE			Erläuterung
1	Tod	1	Tod		
2	Persistierender vegetativer Zustand	2	Persistierender vegetativer Zustand		Bewusstlos, reaktionslos
3	Schwere Behinderung	3	Stärkere schwere Behinderung	Bei	Bewusstsein,
		4	Weniger starke schwere Behinderung		hilfsbedürftig im Alltag
4	Mäßige Behinderung	5	Stärkeremäßige Behinderung	Keine	Hilfsbedürftigkeit,
		6	Weniger starkemäßige Behinderung		Arbeitstätigkeit möglich
5	Geringe Behinderung	7	Stärkeregeringe Behinderung	Evtl. geringe neurologische	
		8	Weniger starkegeringe Behinderung	Defizite	

Quelle: in Anlehnung an Teasdale et al. (1998).

1.5 Hintergrund

Sowohl in der Therapie des SHT als auch des hämorrhagischen Schocks werden hypertone Kochsalzlösungen und andere hypertone Kristalloide verwendet.

1.5.1 Hypertonic Saline in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas

1919 wurde zuerst die ICP-senkende Wirkung einer 30 % hypertonen Kochsalzlösung im Tiermodell beschrieben (Weed and McKibben, 1919). In der Folge wurden verschiedene hypertone Substanzen wie Glukose (Haden and Russel, 1919), Saccharose (Bullock et al., 1935) und Urea (Javid and Settlage, 1956) auf ähnliche Wirkungen getestet, bis sich seit 1962 in der klinischen Routine schließlich Mannitol durchsetzte (Wise and Chater, 1962). Obwohl Mannitol häufig in der Therapie erhöhten ICPs verwendet wird und das Sicherheitsprofil als günstig gilt (Zhang et al., 2019), wurden für die Substanz keine modernen, standardisierten Zulassungsverfahren durchgeführt (Marko, 2012).

Nationale und internationale Leitlinien sehen die Verwendung von Mannitol oder den Off-Label-Gebrauch von hypertonen NaCl-Lösungen zur kurzzeitigen Senkung des ICP vor (Brain Trauma Foundation, 2016, Firsching et al., 2017, Huttner et al., 2019). Eine klinisch überlegene Substanz konnte bisher nicht festgestellt werden. Für den präklinischen Gebrauch von HS in prophylaktischer Absicht fehle die Evidenz (Firsching et al., 2017). Pädiatrische US-Leitlinien berücksichtigen nur wenige Studien zu 3 % und 23,4 % HS. Zu anderen HS-Konzentrationen und Mannitol sei bisher keine Evidenz für

Kinder verfügbar (Kochanek et al., 2019). Die Aussagen hierzu sind von niedrigem bis mittlerem Empfehlungsgrad, es wird betont, dass zu diesem Thema Forschungsarbeit notwendig sei (Brain Trauma Foundation, 2016, Firsching et al., 2017, Huttner et al., 2019).

In Tiermodellen zeigten sich nach HS-Therapie verminderte neuroinflammatorische Aktivität und Apoptose (Soustiel et al., 2006), ein reduzierter Flüssigkeitsgehalt von Lunge, Dünndarm und Gehirn (Toung et al., 2007) sowie eine effektivere Wiederherstellung von ICP und pBtO₂ (Herrera et al., 2013). Trotz der vielversprechenden theoretischen Vorteile lieferten klinische Studien hierzu jedoch bisher keine eindeutigen Ergebnisse. Bisher durchgeführte systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen sind häufig auf Surrogatparameter wie ICP beschränkt (Lazaridis et al., 2013, Li et al., 2015a, Mortazavi et al., 2012, Rickard et al., 2014) oder konnten keinen Unterschied bei Mortalität und neurologischem Langzeitoutcome feststellen (Berger-Pelletier et al., 2016, Burgess et al., 2016, Gu et al., 2018, Wakai et al., 2013, Wang et al., 2015). Methodische Mängel schränken zudem die Aussage älterer Metaanalysen ein (Andrews, 2013, Hoffer and Selman, 2012, Purdy et al., 2016). So wurden z. B. Ein- und Ausschlusskriterien nicht konsequent beachtet, die Entscheidung für ein statistisches Modell anhand ungeeigneter Kriterien getroffen, relevante Daten nicht extrahiert und nur spärlich über unerwünschte Ereignisse berichtet. Ferner können Vergleiche von HS-haltigen Lösungen, die gleichzeitig noch einen Kolloidanteil in sich trugen nur bedingt auf reines HS übertragen werden (Berger-Pelletier et al., 2016, Burgess et al., 2016, Gu et al., 2018, Li et al., 2015a, Mortazavi et al., 2012, Rickard et al., 2014, Wang et al., 2015).

In der Therapie des SHT wurde HS bisher in keiner Metaanalyse vergleichend zu isotonen Kristalloiden untersucht.

1.5.2 Hypertonic Saline in der Therapie des hämorrhagischen Schocks

In Deutschland wurden zur Infusionstherapie von Traumapatienten lange Zeit Kombinationspräparate aus hypertonen Kochsalzlösungen und HES verwendet. In klinischen Studien (Schortgen et al., 2001, Brunkhorst et al., 2008, Perner et al., 2012, Myburgh et al., 2012) und Metaanalysen (Antonelli and Sandroni, 2013, Dart et al., 2010, Gattas et al., 2013, Haase et al., 2013, Wiedermann and Joannidis, 2012, Wiedermann and Joannidis, 2013, Zarychanski et al., 2013) wurden Einschränkungen der Nierenfunktion und eine erhöhte Rate an Nierenersatztherapien im Zusammenhang mit HES bei Sepsis-

patienten nachgewiesen. Um Nutzen und Schäden in der Anwendung in Notfallmedizin und perioperativer Volumentherapie zu belegen oder zu widerlegen, war die Datenlage nicht ausreichend (Rehm, 2013). Als weitere unerwünschte Wirkung von HES-Präparaten kann anhaltender Pruritus auftreten, der die Lebensqualität stark beeinträchtigt (Metze et al., 1997). Infolge des Wissenschaftsskandals um einen führenden Forscher auf dem Gebiet der kolloiden Volumentherapeutika, der Studien gefälscht und ohne Genehmigung einer Ethikkommission durchgeführt hatte, wurden rund 90 Publikationen mit überwiegend positiver Bewertung von HES-Präparaten zurückgezogen (Wise, 2013). Das alles führte dazu, dass Arzneimittelbehörden und Fachgesellschaften weltweit Zulassungsbeschränkungen für HES-Produkte ausgesprochen haben (European Medicines Agency, 2013, Food and Drug Administration, 2013, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 2013). Alternative Kolloide wie Dextrane und Gelatine werden wegen ebenfalls nephrotoxischer Wirkung (Hartog et al., 2011), allergenen Potentials (Hepner and Castells, 2003) und Beeinträchtigung der Gerinnung (Mardel et al., 1998) nicht verwendet. Albumin und Blutprodukte sind präklinisch nicht verfügbar. Die so entstandene Lücke in der Volumentherapie von kritisch hypotonen Traumapatienten blieb für Notfallmediziner bisher offen (Rehm, 2013).

Aktuelle Leitlinien empfehlen zur Volumentherapie von polytraumatisierten Patienten balancierte kristalloide, isotone Vollelektrolytlösungen (Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie, 2016, National Clinical Guideline Centre, 2013). Die Infusion einer hypertonen Lösung wird nur mit dem niedrigsten Empfehlungsgrad aufgeführt und kann bei Patienten mit stumpfem Trauma und hypotonen Kreislaufverhältnissen, mit penetrierendem Trauma und mit schwerem SHT und Hypotonie erwogen werden (Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie, 2016). Die Infusion großer Volumina isotoner Kristalloide ist nicht unproblematisch. Eine RCT an perioperativen Patienten zeigte für die Therapiegruppe mit größeren Infusionsvolumina höhere Inzidenzen von Lungenödemen und Pneumonien (Brandstrup et al., 2003). Eine retrospektive Auswertung des Traumaregisters der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie zeigte bei traumatisierten Patienten mit präklinisch hohen Infusionsvolumina signifikant schlechtere Gerinnungsparameter und höheren Bedarf an Bluttransfusionen sowie eine erhöhte Inzidenzen von Sepsis und Organversagen (Hussmann et al., 2011). Für Sepsispatienten mit einer größeren positiven Volumenbilanz wurde eine signifikant höhere Mortalität nachgewiesen (Boyd et al., 2011). Eine intravasale Hypervolämie durch eine aggressive Infusionstherapie mit großen Mengen isotoner Kristalloide führt zur Schädigung der

endothelialen Glykokalix, einem integrativen Bestandteil der vaskulären Barriere. Dies erzeugt eine zusätzliche Kapillarpermeabilität, verringert den Volumeneffekt der Infusionen und führt zu mehr interstitiellem Ödem mit den damit verbundenen Komplikationen (Jacob et al., 2009).

Seit 1926 ist bekannt, dass die Infusion einer 5 % NaCl-Lösung vorübergehend zu einem Anstieg der Blutdruckamplitude führt (Silbert, 1926). In Tiermodellen konnten positive Effekte einer Small-Volume-Resuscitation mit HS im hämorrhagischen Schock demonstriert werden. So wurden die Normalisierung des arteriellen Blutdrucks, des Herzzeitvolumens und des Säure-Basen-Haushalts, eine geringere Aktivierung neutrophiler Granulozyten, geringere pulmonale und intestinale Schäden sowie eine geringere Mortalität durch HS beobachtet (Angle et al., 1998, Deitch et al., 2003, Smith et al., 1985, Velasco et al., 1980, Vincenzi et al., 2009). Über die optimale Konzentration herrscht kein Konsens. Die Studie von Traverso et al. (1987) zeigte eine Erhöhung des Herzzeitvolumens und niedrigere Mortalität für die Therapiegruppe mit 7,5 % HS, während dies für NS, 5 % und 10 % HS nicht der Fall war.

Trotz der überwiegend vielversprechenden Ergebnisse der tierexperimentellen Studien konnte ein eindeutiger Vorteil von HS auf Überleben und Outcome in vergleichenden klinischen Studien bisher nicht nachgewiesen werden (Bulger et al., 2011a, Vassar et al., 1993a, Vassar et al., 1993b).

Bisherige Metaanalysen, die hypertone Kochsalzlösungen in einem präklinischen Setting an hypotonen Traumapatienten untersuchten, berücksichtigen nicht die gesamte verfügbare Literatur und lassen aufgrund mangelnder Aktualität und methodischer Mängel keine eindeutigen Schlussfolgerungen zu (Blanchard et al., 2017, Bunn et al., 2004, Wang et al., 2014).

1.6 Fragestellung und Ziel

Es ist unklar, ob in der Therapie von Traumapatienten die Infusion hypertoner Kochsalzlösungen und hypertoner Kristalloide derzeitigen Standardtherapien im Effekt auf Mortalität, funktionelle Langzeitergebnisse, klinische und physiologische Parameter sowie unerwünschte Ereignisse überlegen ist. Um diese Fragestellung zu beantworten, wurden Metaanalysen zu folgenden klinischen Vergleichen durchgeführt:

- HS vs. Mannitol bei Schädel-Hirn-Trauma
- HS vs. konventionelle Volumentherapie bei Schädel-Hirn-Trauma
- HS vs. konventionelle Volumentherapie bei traumatisch hämorrhagischem Schock

Der Begriff „konventionelle Volumentherapie“ umfasst dabei folgende Kontrolltherapien: isotone und nahezu isotone Kristalloide sowie keine vergleichende Infusionstherapie.

Ziel der Arbeit ist es, die Wirkung von HS bei Traumapatienten zu untersuchen. Dazu wurden neben den oben genannten Metaanalysen weitere vergleichende Studien zur Anwendung von HS bei SHT oder hämorrhagischem Schock deskriptiv dargestellt. Unerwünschte Ereignisse wurden zudem aus nichtkontrollierten Studien analysiert.

2 Methoden

2.1 Protokoll und Registrierung

Es wurden alle klinischen Studien analysiert, die HS in der Therapie des SHT oder traumatisch hämorrhagischen Schocks untersuchten. Die Gliederung und Methodik der Arbeit folgen weitgehend den Vorgaben des Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions in der Version 5.1.0 (Higgins and Green, 2011) und der Version 6.0 (Higgins et al., 2019b) sowie des PRISMA-Statements (Moher et al., 2011). Das Protokoll der Arbeit wurde vorab festgelegt und vor Beendigung der Studiensélection für die drei erstellten Metaanalysen bei PROSPERO unter jeweils folgender Nummer registriert:

- Hypertonic Saline vs. Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas: CRD42017057112
- Hypertonic Saline vs. isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas: CRD42017058811
- Hypertonic Saline vs. isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks: CRD42017059282

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

2.2.1 Studientypen

Es wurden alle klinischen Studien eingeschlossen, die die Wirkung von HS zur Therapie des SHT oder des traumatisch hämorrhagischen Schocks untersuchen. Dies umfasst sowohl randomisierte und quasirandomisierte kontrollierte Studien als auch nichtrandomisierte kontrollierte Studien in Form von Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien sowie nichtkontrollierte Therapiestudien und Verlaufsbeobachtungen. Fallberichte wurden ausgeschlossen. Es wurden keine Studien aufgrund zu hohen Biasrisikos ausgeschlossen. Um einem möglichen Publikationsbias vorzubeugen, wurden auch Studien ausgewertet, deren Daten nur in Form eines Konferenzabstracts vorlagen. Mehrfach publizierte Studien wurden jeweils nur einmal in die Auswertung einbezogen, für die Datenextraktion wurden jedoch alle vorliegenden Berichte verwendet. Die Studie wurde jeweils mit dem Namen des Autors und der Jahreszahl des zuerst veröffentlichten Artikels benannt. War keine als Volltext publizierte Version der Studie bekannt, wurden Autor und Jahreszahl des Konferenzabstracts verwendet.

Die identifizierten Studien wurden in die drei Kategorien der randomisierten kontrollierten (RCT, engl. randomized controlled trial), der nichtrandomisierten kontrollierten (NCT, engl. non-randomized controlled trial) und der nichtkontrollierten Studien eingeteilt und je nach Kategorie in die Analysen vorliegender Arbeit eingeschlossen. RCTs wurden für quantitative Metaanalysen verwendet und stellen die erste Kategorie dar. Als Ergänzung dazu wurden alle quantitativen Metaanalysen außerdem für die zweite Kategorie der RCTs und NCTs gemeinsam durchgeführt und gesondert dargestellt. Die getrennten Analysen jeweils mit und ohne NCTs wurden erstellt, um einerseits Biasrisiko durch NCTs zu vermeiden, andererseits, um die Gesamtheit der verfügbaren Evidenz einzubeziehen (als Untermauerung der Ergebnisse mit einer größeren Fallzahl und als hypothesengenerierende Analysen bei Endpunkten mit unzureichender Evidenz aus RCTs). Nichtkontrollierte Studien, die dritte Kategorie, wurden nur deskriptiv dargestellt und auf Adverse Events analysiert, da sich nichtkontrollierte Studien überwiegend nicht zur quantitativen Bewertung der Wirksamkeit einer Intervention eignen (Sterne et al., 2019).

2.2.2 Studienteilnehmer

Als Studienteilnehmer wurden Patienten aller Altersgruppen mit der Diagnose eines SHT oder eines traumatisch hämorrhagischen Schocks untersucht. Die Differentialdiagnosen sind präklinisch oft nicht eindeutig zu klären. Es wurden deshalb die jeweiligen Definitionen der Autoren übernommen. Beim SHT konnte eine Bewusstseinseinschränkung nach einem Trauma hinreichend sein für den Studieneinschluss, beim hämorrhagischen Schock eine Hypotonie nach einem Trauma. Es wurden Studien im präklinischen und in klinischen Settings eingeschlossen. Falls nur eine Subgruppe der Studienteilnehmer die für die Fragestellung der Arbeit definierten Diagnosen hatte, so wurde versucht, die Subgruppe in die Auswertung mit einzubeziehen. Wurden die Ergebnisse der Subgruppe nicht gesondert berichtet, wurden RCTs eingeschlossen, sofern der Anteil an SHT-Patienten bzw. Schock-Patienten > 80 % war. Es hat sich gezeigt, dass nichtrandomisierte Studien mit Patienten erhöhten ICPs häufig ein gemischtes Patientenkollektiv untersuchten und keine genaue Häufigkeitsverteilung dieser berichteten. Deshalb konnte für die Analyse der NCTs die oben beschriebene 80 %-Grenze nicht angewandt werden. Es wurden Sensitivitätsanalysen erstellt, in denen Studien mit gemischten Patientenkollektiven ausgeschlossen wurden.

2.2.3 Interventionen

Es wurden Studien eingeschlossen, die den Effekt der intravenösen HS-Infusion untersuchten. Im Gegensatz zum deutschen Begriff „hypertone Kochsalzlösung“ umfasst der Begriff „Hypertonic Saline“ auch andere hypertone Kristalloide. HS wird für diese Arbeit definiert als Kristalloide, deren Osmolarität größer ist als die einer physiologischen Kochsalzlösung (0,9 %, 308 mOsm/L). Mit eingeschlossen wurden hypertone Kristalloide, die neben Natrium und Chlorid noch weitere Elektrolyte enthielten, wie z. B. Kalium oder kleinmolekulare Anionen, wie sie zur Balancierung von Infusionslösungen verwendet werden (z. B. Laktat, Acetat, Bikarbonat). Es wurden keine Einschränkungen nach Art der Applikation (z. B. Bolus- oder kontinuierliche Infusion) und nach der verwendeten Dosis, Frequenz oder Dauer der Infusion getroffen.

Ausschlusskriterium war der Zusatz von Kolloiden in der untersuchten Infusionslösung, wie z. B. HES, Dextrane oder Gelatine.

Es wurden keine Einschränkungen der untersuchten Kontrolltherapien getroffen. Beim schweren SHT wurden quantitative Metaanalysen mit der Kontrolltherapie Mannitol erstellt. Sowohl beim schweren SHT als auch beim hämorrhagischen Schock wurde HS gegen jeweils eine Kontrollgruppe mit isoosmotischen (bzw. nahezu isoosmotischen) Kristalloiden, wie physiologische Kochsalzlösung (NS, engl. normal saline), Ringer-Laktat (RL) oder Ringer-Acetate, verglichen. Bei NCTs wurden zusätzlich Patienten, die keine der Kristalloidlösungen im Sinne eines Placebos erhalten haben, in dieser Kontrollgruppe eingeschlossen. Diese gemeinsame Kontrollgruppe wurde in Abbildungen mit „Control“ bezeichnet. Studien, deren Kontrolltherapien nicht die genannten Einschlusskriterien für Metaanalysen erfüllen, wurden in deskriptiver Art präsentiert.

2.2.4 Endpunkte

Basierend auf den Empfehlungen der Cochrane Collaboration (Higgins and Green, 2011) wurden für jede Metaanalyse 7 Main Outcomes definiert, die sich aus 2 primären und 5 sekundären Endpunkten zusammensetzen (Tabellen 2–4). Als Main Outcomes wurden für Patientenoutcome und Therapieentscheidungen relevante Endpunkte gewählt. Um Erkenntnisse über Wirkprofil, pharmakodynamische Eigenschaften und Adverse Events zu erlangen, wurden weitere sekundäre Outcomes analysiert. Sie sind nicht als Main Outcomes definiert und – um dem Problem des multiplen Testens Rechnung zu tragen – als den Main Outcomes untergeordnet zu betrachten.

Primäre Endpunkte

Mortalität (mortality) und gutes neurologisches Outcome (favourable outcome) wurden als primäre Endpunkte für die Metaanalysen zur Therapie des SHT definiert. Als Zeitpunkt der Endpunkthebung wurde das Studienende der jeweiligen RCT festgelegt, welches jedoch mindestens bei Krankenhausentlassung sein musste. Früher erhobene Werte wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Gutes neurologisches Outcome wurde dichotomisiert ausgewertet und definiert als GOS ≥ 4 oder GOSE ≥ 5 (Tabelle 1).

Die primären Outcomes in den Metaanalysen der Studien zum hämorrhagischen Schock sind Mortalität zum Studienende (Definition analog SHT) und 24 h-Mortalität.

Main Outcomes

Die Main Outcomes im Vergleich HS vs. Mannitol in der Therapie des SHT sind die zerebralhämodynamischen Parameter ICP, CPP, die Rate an Therapieversagen und die tägliche Dauer erhöhten ICPs (Tabelle 2).

Tabelle 2 Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas – Main Outcomes

Primäre Outcomes
Mortalität (mortality), Studienende, dichotom
Gutes neurologisches Outcome (favourable outcome), Studienende, dichotom
Sekundäre Outcomes
ICP, frühe Zeitpunkte (ICP, early time points), 30–60 min/Nadir, kontinuierlich
CPP, frühe Zeitpunkte (CPP, early time points), 30–60 min, kontinuierlich
pBtO ₂ , frühe Zeitpunkte (pBtO ₂ , early time points), 30–60 min, kontinuierlich
Therapieversagen (treatment failure), ohne Zeitpunkt, dichotom
ICP-Erhöhung pro Tag (elevated ICP per day), ohne Zeitpunkt, kontinuierlich

CPP – zerebraler Perfusionsdruck (cerebral perfusion pressure); ICP – intrakranieller Druck (intracranial pressure); pBtO₂ – Sauerstoffpartialdruck im Hirngewebe (partial pressure of O₂ in brain tissue).

Die Studien der Vergleiche HS vs. konventionelle Volumentherapie in der Therapie des SHT bzw. in der Therapie des Schocks waren vor allem präklinisch. Dementsprechend wurden klinisch relevante Endpunkte als Main Outcomes gewählt, die in Studien in diesem Setting analysiert werden konnten (Tabellen 3 und 4).

Tabelle 3 **Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas – Main Outcomes**

Primäre Outcomes
Mortalität (mortality), Studienende, dichotom
Gutes neurologisches Outcome (favourable outcome), Studienende, dichotom
Sekundäre Outcomes
Maschinelle Beatmung, Dauer (duration of mechanical ventilation), ohne Zeitpunkt, kontinuierlich
Katecholamintherapie, Dauer (duration of cardiovascular support), ohne Zeitpunkt, kontinuierlich
SBP, mittlere Zeitpunkte (SBP, intermediate time points), 30–60 min, kontinuierlich
ICP-Erhöhung pro Tag (elevated ICP per day), ohne Zeitpunkt, kontinuierlich
CPP-Erniedrigung pro Tag (duration of reduced CPP per day), ohne Zeitpunkt, kontinuierlich
CPP – zerebraler Perfusionsdruck (cerebral perfusion pressure); ICP – intrakranieller Druck (intracranial pressure); SBP – systolischer Blutdruck (systolic blood pressure).

Tabelle 4 **Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des hämorrhagischen Schocks – Main Outcomes**

Primäre Outcomes
Mortalität (mortality), Studienende, dichotom
Mortalität (mortality), 24 h, dichotom
Sekundäre Outcomes
Maschinelle Beatmung, Dauer (duration of mechanical ventilation), ohne Zeitpunkt, kontinuierlich
Katecholamintherapie, Dauer (duration of cardiovascular support), ohne Zeitpunkt, kontinuierlich
SBP, mittlere Zeitpunkte (SBP, intermediate time points), 30–60 min, kontinuierlich
Laktat, mittlere Zeitpunkte (lactate, intermediate time points), 30–60 min, kontinuierlich
Multiorganversagen (multi organ failure), ohne Zeitpunkt, dichotom
SBP – systolischer Blutdruck (systolic blood pressure).

Sekundäre Endpunkte

Unter den sekundären Outcomes wurden für alle durchgeführten Metaanalysen die Krankenhausverweildauer, die Intensivstationsverweildauer, jeweils Anzahl und Dauer einer maschinellen Beatmungstherapie (mechanical ventilation) und Katecholamintherapie (cardiovascular support) bestimmt. Für die Analyse von Multiorganversagen (multi organ failure) wurden der Multi Organ Dysfunction Score und die Häufigkeit ausgewertet. Systolischer Blutdruck (systolic blood pressure), MAP, Herzfrequenz (heart frequency), Serum-Natrium (serum sodium) und Serum-Osmolalität (serum osmolality) wurden jeweils in drei Zeitgruppen ausgewertet (früh: 0–15 min, mittel: 30–60 min, spät: 6–24 h). Volumenbilanz (fluid balance) und Urinausscheidung (urine output) wurden nach 24 h bewertet, Infusionsvolumina (intravenous fluids) nach 24 h und während des Transports oder initialer Stabilisierungsphase (resuscitation).

Zusätzlich ausgewertete sekundäre Outcomes in den Metaanalysen des SHT waren ICP, CPP, pBtO₂, jeweils zu frühen und späten Zeitpunkten (früh: 30–60 min/Nadir, spät: 90–120 min). Die Dauer von erhöhtem ICP und erniedrigtem CPP in Stunden pro Tag wurden analysiert. Es wurden die Rate der Therapieversagen und die Dauer des ICP-senkenden Effekts einer einzelnen Infusion analysiert (nach der jeweiligen Definition der Autoren).

Im Patientenkollektiv mit hämorrhagischem Schock wurden zusätzlich zu den gemeinsam definierten Outcomes folgende Endpunkte definiert: arterieller pH-Wert (arterial pH), Laktat (lactate), Basenüberschuss (base excess), jeweils zu frühen (0–15 min), mittleren (30–60 min) und späten Zeitpunkten (6–24 h), intraoperativer Blutverlust (blood loss during emergency operation), Bluttransfusionen während Not-OP oder Resuscitation (blood transfusions during emergency operation or resuscitation) und Bluttransfusionen in den ersten 24 h.

Daten aus Studien, die nach präklinischer Therapie einen Messwert bei Ankunft in der Notaufnahme berichten, wurden in der Zeitgruppe von 30–60 min ausgewertet.

2.3 Literatursuche

2.3.1 Elektronische Literatursuche

Es wurden die Datenbanken Medline via PubMed, Central via Wiley Online Library und Embase via Ovid ohne Beschränkung des Publikationszeitraums (Medline und Central) bzw. von 1974 bis heute (Embase) auf geeignete klinische Studien durchsucht. Die Suchanfrage wurde zuletzt am 7. November 2018 aktualisiert.

Es wurden auf die jeweilige Datenbank angepasste Schlagworte und Suchbegriffe wie „hypertonic saline“, „hypertonic sodium solution“, „hypertonic nacl“, „hyperosmolar therapy“, „hypertonic resuscitation“, „brain injury“, „craniocerebral trauma“, „cerebral edema“, „intracranial pressure“, „intracranial hypertension“, „hypertonic shock“ und „hypovolemic shock“ verwendet. Ebenso wurde nach Konzentrationen gängiger hypertonischer Kochsalzlösungen gesucht. Verschiedene Schreibweisen wie „hemorrhagic“ und „haemorrhagic“ oder „hypovolemic“ und „hypovolaemic“ wurden berücksichtigt. Mögliche Flexionsformen wie „hyperosmolar“ und „hyperosmotic“ wurden mit Hilfe von Wildcards wie z. B. in „hyperosm*“ berücksichtigt. Die vollständige Suchstrategie für die jeweiligen Datenbanken findet sich im Anhang (Tabellen 54–56). Um die Sensiti-

vität der Suchanfrage zu optimieren, wurden der hochsensitive Suchfilter der Cochrane Collaboration für randomisierte kontrollierte Studien (Lefebvre et al., 2019), jeweils ein Filter für Therapiestudien und klinische Studien in Medline (Haynes et al., 2005, Wilczynski et al., 2013) und ein Filter für klinische Studien in Embase (Wong et al., 2006) miteinander kombiniert.

2.3.2 Literatursuche in anderen Ressourcen

Ergänzend zur elektronischen Datenbanksuche wurden die Referenzlisten bekannter systematischen Übersichtsarbeiten manuell auf zusätzliche für den Einschluss geeignete Studien durchsucht (Berger-Pelletier et al., 2016, Blanchard et al., 2017, Bunn et al., 2004, Burgess et al., 2016, Gu et al., 2018, Lazaridis et al., 2013, Li et al., 2015a, Mortazavi et al., 2012, Rickard et al., 2014, Wakai et al., 2013, Wang et al., 2014, Wang et al., 2015).

2.4 Datenextraktion und Auswertung

2.4.1 Studienauswahl

Die Studienauswahl aus den Suchergebnissen wurde vom Verfasser dieser Arbeit durchgeführt. Die Referenzen wurden elektronisch auf Duplikate untersucht. Die verbleibenden Referenzen wurden anhand von Titel und Abstract auf Relevanz überprüft. Der Volltext relevanter Ergebnisse und nicht eindeutig auszuschließender Referenzen wurde eingesehen. Die Volltexte wurden auf Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Eine Übersicht der Ergebnisse der Literaturrecherche, den Studienselektionsprozess und Ausschlussgründe wurde in Form eines PRISMA-Flussdiagramms angefertigt (Liberati et al., 2009, Moher et al., 2011).

2.4.2 Datenextraktion

Zur Datenextraktion wurden die Volltexte der eingeschlossenen Studien und deren supplementär veröffentlichtes Material verwendet. Von mehrfach publizierten Studien wurden alle verfügbaren Volltexte verwendet. Alle extrahierten Daten wurden in Microsoft-Excel-Tabellen gesammelt und ausgewertet. Grafisch dargestellte Daten wurden mit einem Programm zur pixelgenauen Messung von Entfernungen auf dem Bildschirm extrahiert (Bader, 2004).

Die eingeschlossenen Studien wurden entsprechend der von Röhrig et al. (2009) vorgeschlagenen Einteilung nach Studientyp klassifiziert. Alle Studien wurden kategorisiert

in randomisierte, quasirandomisierte und nichtrandomisierte Studien, in kontrollierte und nicht-kontrollierte Studien, in retrospektive und prospektive Studien sowie in Interventionsstudien und Beobachtungsstudien. Es wurden jeweils das Jahr der Publikation, Land, Zeitraum, und Setting der Studie, die Länge des Follow-up und die Teilnehmerzahl extrahiert.

Die Verteilung der eingeschlossenen Patienten auf die jeweiligen Therapiegruppen wurde anhand Alter, Geschlecht, GCS und Schweregrad der Verletzung beschrieben und auf Gleichmäßigkeit untersucht. In den Studien zum SHT erfolgte die Bemessung der Verletzungsschwere anhand des ISS-Wertes und der Kopf-Kategorie der AIS. In den Studien zum hämorrhagischen Schock wurden die Werte des ISS, des RTS, systolischer Blutdruck und die Herzfrequenz verwendet. Von intervallskalierten Variablen (z. B. Alter) wurden jeweils Mittelwert und Standardabweichung (SD, engl. standard deviation) extrahiert, von ordinal skalierten Variablen (z. B. GCS) Median und Interquartilsabstand (IQR, engl. interquartile range). In Studien, in denen diese Informationen nicht verfügbar waren, wurden stattdessen die berichteten Merkmale zur Beschreibung der Studienpopulation extrahiert. Die jeweiligen Interventionen wurden nach Wirkstoff, Dosis, Zeitpunkt, Art und Dauer der Applikation beschrieben. Die Endpunkte (Outcomes) der Studie wurden, sofern verfügbar, in primäre und sekundäre Endpunkte unterschieden und mit dem Zeitpunkt der Erhebung angegeben.

Für dichotome Outcomes wurden jeweils für Therapie- und Kontrollgruppe die Häufigkeiten des eingetretenen Ereignisses, die Studienteilnehmer unter Risiko und der p-Wert extrahiert. Für kontinuierlich skalierte Outcomes wurden jeweils für Therapie- und Kontrollgruppe der Mittelwert mit SD nach Therapie (Post-Intervention), die Differenz der Mittelwerte vor und nach Therapie mit SD (Change-from-Baseline), die dazugehörigen Fallzahlen und die p-Werte extrahiert. Für die Metaanalysen wurden je nach Verfügbarkeit Post-Intervention- oder Change-from-Baseline-Daten verwendet. Waren beide Werte vorhanden, so wurden Post-Intervention-Daten bevorzugt behandelt.

2.4.3 Beurteilung des Biasrisikos der eingeschlossenen Studien (Risk of Bias)

Es wurde überprüft, ob das Studiendesign der eingeschlossenen RCTs zu einer systematischen Verzerrung der Ergebnisse geführt haben könnte. Zur Beurteilung des Biasrisikos (RoB, engl. risk of bias) der RCTs wurde das RoB-Instrument der Cochrane Collaboration (Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias) verwendet (Higgins

et al., 2011). Die vorgegebenen Domänen wurden jeweils mit „geringem“, „unklarem“ oder „hohem RoB“ bewertet und belegende Zitate oder Kommentare in den Charakteristika der eingeschlossenen Studien angeführt (Anhang, Tabellen 18–53). Für NCTs und nichtkontrollierte Studien wurde „hohes RoB“ angenommen.

Random sequence generation (selection bias)

Die Generierung der Randomisierungssequenz wurde als adäquat bewertet („geringes RoB“), wenn berichtet wurde, dass die Zuteilung zu einer der Therapiearme vom Zufall determiniert war, z. B. durch eine Tabelle mit Zufallszahlen, computergenerierte Zufallswerte, blockweise Randomisierung oder das Werfen einer Münze. Nicht durch Zufall bestimmte Therapiezuweisungen, z. B. durch Geburtsdatum, alternierende Gruppenzuweisung oder durch einen Arzt bestimmt, wurden mit „hohem RoB“ bewertet, die Studien wurden dann als „quasi-randomisiert“ bezeichnet.

Allocation concealment (selection bias)

Die für den Behandler geheim gehaltene und unvorhersehbare Gruppenzuweisung durch z. B. versiegelte, blickdichte Umschläge oder identische, fortlaufend nummerierte Infusionslösungen führte zu einer als „geringes RoB“ eingestuften Bewertung. Das Fehlen derartiger Sicherheitsvorkehrungen oder die Gruppenzuweisung durch alternierende Therapie oder Geburtsdatum wurde mit „hohem RoB“ bewertet.

Blinding of participants and personnel (performance bias)

Der Kommentar, dass die Studie verblindet durchgeführt worden ist, führte zur Bewertung mit „geringem RoB“. Die Verblindung des Studienpersonals reichte für diese Bewertung aus. Es wurde davon ausgegangen, dass eine Verblindung der Patienten im untersuchten Studiensetting nicht relevant war. Wurde keine Verblindung erwähnt, so wurde die Studie mit „hohem RoB“ kategorisiert.

Blinding of outcome assessment (detection bias)

Die Verblindung bei der Endpunkterhebung wurde für subjektive und objektive Endpunkte getrennt bewertet. Als einziger subjektiver Endpunkt wurde gutes neurologisches Outcome analysiert, gemessen auf der GOS- oder GOSE-Skala. Alle anderen Endpunkte wurden objektiv erhoben (Mortalität, Adverse Events, systolischer Blutdruck, MAP, Herzfrequenz, ICP, CPP, etc.).

Bei subjektiv berichteten Daten besteht Biasrisiko, wenn dem Teilnehmer oder dem Interviewer bekannt ist, in welchem Therapiearm sich der Teilnehmer befunden hat. Die subjektiven Werte der funktionellen Langzeitergebnisse (GOS und GOSE) sollten deshalb verblindet erhoben worden sein, z. B. durch Telefoninterview eines nicht in Behandlung und Auswertung involvierten Untersuchers, um mit „geringem RoB“ bewertet zu werden. Ist dies nicht geschehen, wurde die Domäne mit „hohem RoB“ bewertet.

Es wurde als nicht notwendig angesehen, dass eine Verblindung bei der Endpunkterhebung von objektiv messbaren Daten durchgeführt wurde. Hier wurde deshalb prinzipiell mit „geringem RoB“ bewertet.

Incomplete outcome data (attrition bias)

Es wurde unterschieden in Langzeit-Outcomes (long-term outcomes) und Kurzzeit-Outcomes (short-term outcomes). Als Langzeit-Outcomes waren Mortalität und gutes neurologisches Outcome zum Studienende definiert. Alle anderen Outcomes waren definiert als Kurzzeit-Outcomes (24h-Mortalität, Adverse Events, systolischer Blutdruck, MAP, Herzfrequenz, ICP, CPP, etc.).

„Geringes RoB“ für die Langzeit-Outcomes Mortalität und gutes neurologisches Outcome zum Studienende wurde vergeben, wenn der Datensatz vollständig war, geeignete statistische Methoden angewandt wurden, um mit fehlenden Daten umzugehen (z. B. eine Intent-to-treat-Analyse) oder der Anteil der fehlenden Daten gering war und gleichmäßig auf Therapie- und Kontrollgruppe verteilt war. Die Gründe für den Ausschluss von Teilnehmern sollten genannt werden und den vorher definierten Ausschlusskriterien entsprechen.

Bei den Kurzzeit-Outcomes sind fehlende Daten seltener zu erwarten. Hier wurde deshalb von „geringem RoB“ ausgegangen, wenn für die Langzeit-Outcomes eine angemessene Methodik mit dem Umgang fehlender Daten beschrieben wurde.

Erschien ein systematischer Einfluss der Therapie auf das Fehlen von Daten bei der Endpunkterhebung als wahrscheinlich, so wurde sowohl bei den Kurzzeit- als auch bei den Langzeit-Outcomes mit „hohem RoB“ bewertet.

Selective reporting (reporting bias)

Es wurde geprüft, ob ein Studienprotokoll verfügbar war und ob die berichteten Endpunkte im Studienprotokoll vorgesehen und vollständig waren. War dies der Fall, so

wurde mit „geringem RoB“ bewertet. Wurden zusätzliche Endpunkte berichtet oder wichtige vordefinierte Endpunkte weggelassen, erhielt die Studie die Kategorie „hohes RoB“. Konnte kein Studienprotokoll gefunden werden, führte dies zur Bewertung mit „unklarem RoB“.

Other bias

Alle anderen Ursachen für Bias flossen hier in die Bewertung ein.

2.4.4 Maßzahlen des Therapieeffekts

Ergebnisse dichotomer Outcomes sind dargestellt als relatives Risiko (RR) [95 %-Konfidenzintervall]. Falls in die Auswertungen der NCTs Daten aus Fall-Kontroll-Studien eingingen, wurden die Ergebnisse als Odds Ratio (OR) mit 95 %-Konfidenzintervall präsentiert.

Die Auswertungen kontinuierlicher Daten sind in der Form Mittelwertsdifferenz (MD) [95 %-Konfidenzintervall] dargestellt.

Time-to-Event-Daten wurden erhoben in Form der Krankenhaus-, Intensivstationsverweildauer, Dauer von maschineller Beatmung und Katecholamintherapie und Dauer des ICP-senkenden Effekts. Für die Auswertungen wurden die Angaben in Minuten (Dauer des ICP-senkenden Effekts) oder in Stunden (alle anderen Outcomes) als kontinuierliche Daten behandelt. In einer RCT (Hendoui et al., 2013) wurden Überlebensdaten als Time-to-Event-Daten in Form einer Kaplan-Meier-Kurve berichtet. Diese Daten wurden in einen Anteil überlebender Patienten bis zur Krankenhausentlassung umgerechnet. Dafür wurde für jedes zensiertes Datenpaar eine Entlassung eines überlebenden Teilnehmers vorausgesetzt.

2.4.5 Handhabung von Problemen der Analyseeinheiten

Studien, die mehrere Episoden pro Teilnehmer auswerten, wurden, ebenso wie Crossover-Trials auf potentielle Carry-over-Effekte beurteilt und in die Metaanalysen eingeschlossen. Studien mit mehr als zwei Therapiearmen wurden als zweiarmlige Therapiestudien ausgewertet. Dazu wurden Therapiearme mit verschiedenen HS-Dosierungen oder HS-Therapieschemata zu einem gemeinsamen HS-Therapiearm gepoolt bzw. nicht relevante Therapiearme (z. B. mit Kolloidzusätzen) ausgeschlossen.

Quantitative Metaanalysen aller kontrollierter Studien (RCTs und NCTs) wurden getrennt von den Metaanalysen der RCTs durchgeführt. Gründe dafür waren zum einen,

dass NCTs dem Risiko von Selektionsbias, dessen Ausmaß und Richtung nur schwer einzuschätzen ist (Reeves et al., 2019). Zum anderen sind nichtrandomisierte Studien mutmaßlich leichter durchzuführen und haben deswegen oft größere Fallzahlen, was zu einer systematischen Überbewertung methodisch schwacher Studien führen und eine gemeinsame Metaanalyse mit RCTs in nicht einschätzbarem Ausmaß verzerren würde.

2.4.6 Umgang mit fehlenden Daten

Es wurden alle verfügbaren publizierten Daten (mehrfach publizierte Studien, supplementäre Materialien, Sekundäranalysen) ausgewertet. Autoren wurden nicht wegen fehlender Daten kontaktiert.

Alle Studien wurden auf Bias infolge fehlender Patientendaten (Studienabbrecher, Lost-to-Follow-up) untersucht und bewertet. Alle Metaanalysen wurden als Available-Case-Analysen durchgeführt, dabei wurden Intent-to-treat-Daten gegenüber As-treated-Daten bevorzugt verwendet.

Für eine RCT (Fisher et al., 1992) konnten fehlende Mittelwerte und SD aus individuellen Patientendaten errechnet werden.

Bei fehlendem Mittelwert des Therapieeffekts wurden Median und Quartile zur Auswertung verwendet, falls diese berichtet wurden. Dazu wurde beurteilt, ob die Quartile symmetrisch um den Median verteilt sind und somit eine Normalverteilung der Daten wahrscheinlich ist. Es wurde dann, unter der Annahme so die bestmögliche Näherung zu treffen, der Mittelwert aus Median, 1. und 3. Quartil gebildet und als Mittelwert des Therapieeffekts verwendet. Daten, deren Quartile sich nicht symmetrisch um den Median befinden und somit mutmaßlich schief verteilt sind, wurden unter der Annahme in die Auswertung mit einbezogen, dass eventuelle Abweichungen Therapie- und Kontrollgruppe gleichermaßen betreffen und somit zu keiner Ergebnisverfälschung führen. Für Daten, die aus Median und Quartilen abgeleitet wurden, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Fehlende SD wurden aus Standardfehlern und Fallzahlen ermittelt. Waren weder SD noch Standardfehler verfügbar, so wurden für Therapie- und Kontrollgruppe die gleiche Streuung der Ergebnisse angenommen und die SD aus dem p-Wert geschätzt (Higgins et al., 2019a).

2.4.7 Bewertung von Heterogenität

Es wurde anhand klinischer Heterogenität entschieden, ob die Studienergebnisse in einer Metaanalyse kombiniert werden können. Die dabei berücksichtigten Merkmale für klinische Heterogenität waren Alter, Verletzungsschwere und Begleitverletzungen der Teilnehmer, Setting und Methodik der Studie, Art und Zeitpunkt der Therapie, Konzentration und Zusammensetzung der HS-Lösung.

Statistische Heterogenität wurde visuell in Forest-Plots sowie statistisch mit χ^2 - und I^2 -Tests für alle Auswertungen bewertet. Die Werte wurden dabei in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der Cochrane Collaboration interpretiert (Deeks et al., 2019): statistische Heterogenität wurde definiert als $p < 0,1$ im χ^2 -Test. Statistische Heterogenität wurde als wahrscheinlich irrelevant (I^2 : 0–40 %), moderat (I^2 : 30–60 %), wesentlich (I^2 : 50–90 %) und erheblich (I^2 : 75–100 %) eingestuft. Vorher definierte Subgruppenanalysen wurden durchgeführt für $I^2 > 50$ %.

2.4.8 Bewertung von Publication Bias

Publication Bias wurde visuell mit Hilfe von Funnel-Plots beurteilt, wenn mindestens 10 Studien für das Ergebnis vorhanden waren.

2.4.9 Datensynthese

Alle Metaanalysen wurden mit der Software Review Manager 5.3 (The Nordic Cochrane Centre, 2014) erstellt. Die Entscheidung für ein statistisches Modell wurde vor Durchführung der Datensynthese getroffen. Ein Fixed-Effect-Modell wurde gewählt, wenn Studiendesign, klinisches Setting, Teilnehmer, Art der Intervention und Zeitpunkt der Endpunkterhebung ähnlich waren. Andernfalls wurde ein Random-Effects-Modell verwendet. Analysen, die Ergebnisse von NCTs enthielten, wurden grundsätzlich mit einem Random-Effects-Modell durchgeführt. Für dichotome Outcomes wurden Mantel-Haenszel-Methoden als Fixed-Effect-Modell (Mantel and Haenszel, 1959, Greenland and Robins, 1985) und als Random-Effects-Modell (DerSimonian and Laird, 1986) verwendet. Kontinuierliche Outcomes wurden mit einem Inverse-Variance-Fixed- oder einem Inverse-Variance-Random-Effects-Modell berechnet (DerSimonian and Laird, 1986).

2.4.10 Trial Sequential Analysis

Das Ergebnis einer Metaanalyse wird entweder als statistisch signifikanter Unterschied der Therapieeffekte bewertet bei $p < 0,05$ oder als nicht statistisch signifikant bei

$p \geq 0,05$. Dabei können jedoch zufallsbedingte Fehler gemacht werden: Das Ergebnis der Metaanalyse wird als statistisch signifikant bewertet, obwohl tatsächlich kein Unterschied im Therapieeffekt vorliegt (Fehler 1. Art). Andererseits kann bei einem nicht signifikanten Ergebnis der Metaanalyse nicht unterschieden werden, ob tatsächlich ein Unterschied im Therapieeffekt besteht, jedoch durch eine zu kleine Fallzahl die Signifikanzgrenze nicht erreicht wurde (Fehler 2. Art), oder ob tatsächlich kein Unterschied im Therapieeffekt besteht. Die daraus resultierenden Fragestellungen können mit einer Trial Sequential Analysis (TSA) beantwortet werden (Weibel and Kranke, 2017, Wetterslev et al., 2008).

Für die primären Outcomes der Metaanalysen der RCTs wurde jeweils eine TSA durchgeführt. Die Analysen wurden mit der Software Trial Sequential Analysis Viewer (TSA Viewer) in der Version 0.9.9.5 Beta erstellt (Copenhagen Trial Unit, 2016). Es wurden die Studien chronologisch geordnet und nach jeder Studie ein kumulativer Z-Wert der bis dahin erlangten Evidenz berechnet und gegen eine Zeitachse aufgetragen. Ein Z-Wert $> 1,96$ bzw. $< -1,96$ stellt ein statistisch signifikantes Ergebnis dar, entsprechend dem Signifikanzniveau von $p < 0,05$. Es wurde für jedes Outcome eine erforderliche Stichprobengröße (RIS, engl. required information size) berechnet, die nötig wäre, um mit einer statistischen Power von 80 % eine definierte relative Risikoreduktion zu erkennen. Dazu wurde ein Fehler 1. Art (alpha-Fehler) von 5 % angenommen und ein Fehler 2. Art (beta-Fehler) von 20 % (entsprechend der statistischen Power von $1 - \text{beta} = 80 \%$). Da keine Daten vorliegen, in welcher Größenordnung die Wirkung der Therapie liegen könnte, wurde eine relative Risikoreduktion von 20 % für das Outcome Mortalität und -20 % für gutes neurologisches Outcome als klinisch relevant festgelegt. Die Inzidenzen in den Kontrollgruppen wurden aus Kohortenstudien mit Daten aus dem Traumaregister der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie entnommen. Für die Metaanalysen zum SHT wurden die Inzidenzen in der Kontrollgruppe von 19,9 % für Mortalität und von 63,1 % für ein günstiges Rehabilitationsergebnis angenommen (Emami et al., 2017). Für die Metaanalysen zum traumatisch hämorrhagischen Schock wurde die Mortalität von Traumapatienten im Schock mit 37,0 % angenommen (TraumaRegister, 2019), von denen wiederum eine Sterblichkeit von 54 % in den ersten 24 h zu erwarten ist (Lefering et al., 2012). Für die 24 h-Mortalität wurde deshalb als Inzidenz in der Kontrollgruppe 20,0 % angenommen. Die TSA wurde mit einer geringen statistischen Heterogenität ($I^2 = 25 \%$) adjustiert. Zusätzlich wurde eine Trial Sequential Monitoring Boundary und eine Futility Boundary errechnet. Beim Kreuzen

der Trial Sequential Monitoring Boundary kann auch vor Erreichen der errechneten RIS von einem mit einer statistischen Power von 80 % nachgewiesenen signifikanten Unterschied der Therapieeffekte ausgegangen werden. Beim Kreuzen der Futility Boundary kann auch vor Erreichen der RIS mit statistischer Power von 80 % das Fehlen eines Unterschieds in der Wirksamkeit angenommen werden.

Angesichts der großen Relevanz der betrachteten Outcomes (Mortalität und neurologisches Outcome) in Relation zu der vergleichsweise wenig invasiven und kostengünstigen Therapie mit hyperosmolaren Infusionslösungen kann auch eine niedrigere relative Risikoreduktion (z. B. 10 % bzw. -10 %) als klinisch relevant erachtet werden. Auch eine höhere statistische Heterogenität wäre denkbar. Deswegen wurden hierzu Sensitivitätsanalysen mit Adjustierung für eine mittlere statistische Heterogenität ($I^2 = 50\%$) durchgeführt.

2.4.11 Subgruppenanalysen

Folgende vorher definierte Subgruppenanalysen wurden durchgeführt, um eventuelle Ursachen für statistische Heterogenität ($I^2 > 50\%$) zu klären, sofern mindestens 4 Studien für die jeweilige Metaanalyse identifiziert wurden:

- Kinder / Erwachsene
- Bolus- / kontinuierliche Infusion
- Präklinisches / klinisches Setting

Zusätzliche Subgruppen wurden für die Metaanalysen Hypertonic Saline vs. Mannitol zur Therapie des SHT definiert:

- Osmolare Dosis: $HS > Mannitol$ / $HS \leq Mannitol$
- HS als Erstlinientherapie / HS bei therapierefraktären Fällen auf Mannitol (nur NCTs)

Es wurden die Einschlusskriterien erfüllende NCTs identifiziert, die HS und Mannitol bei Patienten verglichen, die kein Ansprechen auf Mannitol zeigten. In dieser Patientengruppe sind andere Therapieeffekte zu erwarten als bei Patienten, die HS und Mannitol als Erstlinientherapie erhalten haben. Deshalb wurde die letztgenannte Subgruppenanalyse ergänzt, die nicht vor Beginn der Datenauswertung festgelegt war.

2.4.12 Sensitivitätsanalysen

Die Metaanalysen der RCTs wurden vordefinierten Sensitivitätsanalysen unterzogen. Die nachfolgend aufgelisteten Analysen wurden durchgeführt. Die Ergebnisse sind mit RR bzw. MD und zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall tabellarisch dargestellt (Anhang, Tabellen 62–65).

- Ausschluss von Studien mit hohem Risiko für Bias ($RoB > 1$)
- Ausschluss von Studien mit Patienten ohne die Diagnose eines SHT- oder hämorrhagischen Schocks
- Ausschluss von Studien, deren Daten nicht als Mittelwert und SD vorlagen
- relative Risikoreduktion 10 % für Mortalität und -10 % für ein gutes neurologisches Outcome, Adjustierung mit einer mittleren statistischen Heterogenität $I^2 = 50 \%$ im Rahmen der TSA

Im Vergleich HS vs. Mannitol in der Therapie des schweren SHT wurde zusätzlich zu den vordefinierten Sensitivitätsanalysen eine post-hoc-Sensitivitätsanalyse erstellt, in der für die primären Endpunkte Mortalität und neurologisches Outcome die Daten von Cottenceau et al. (2011) ausgeschlossen wurden, da für die Studie die mutmaßliche Richtung des Bias zugunsten von Mannitol identifiziert werden konnte. Trotz Randomisierung ergaben sich ungleiche Ausgangsgruppen mit schwerer verletzten Patienten in der HS-Gruppe.

2.4.13 Übersicht der Ergebnisse

Übersichtstabellen der Ergebnisse (Tabellen 12, 14 und 16) mit einer Bewertung der Qualität der zugrunde liegenden Evidenz durch die GRADE-Methode wurden für die Main Outcomes erstellt (Guyatt et al., 2008). Die weiteren sekundären Endpunkte sind in ergänzenden Übersichtstabellen dargestellt (Tabellen 13, 15 und 17).

2.5 Unterschiede zwischen Protokoll und Review

Während der Datenextraktion und vor Beginn der RoB-Bewertung und Datensynthese wurde jeweils ein Protokoll mit den Methoden für die drei erstellten Metaanalysen auf der Datenbank PROSPERO veröffentlicht. Die Methodik dieser Arbeit folgt weitestgehend den Protokollen, Abweichungen werden hier dargestellt.

Für diese Arbeit waren quantitative Metaanalysen von RCTs und NCTs geplant. Bei der Datenextraktion wurde festgestellt, dass eine gemeinsame Auswertung von RCTs und

NCTs nicht ohne Weiteres möglich ist. In dieser Arbeit wurden deshalb alle Analysen für RCTs gesondert von den gemeinsamen Analysen der RCTs und NCTs durchgeführt. In den Protokollen wurde jeweils nur die quantitative Metaanalyse der RCTs und die Analyse von Adverse Events aus RCTs und NCTs beschrieben.

Im Vergleich 1 – HS vs. Mannitol bei SHT – wurden 2 Studien an Patienten mit mittelschwerem SHT identifiziert (Ahmad and Hanna, 2014, Wang et al., 2017). Die beiden Studien untersuchten die Infusionslösungen nicht zur Therapie erhöhten ICPs und unterschieden sich daher in Fragestellung, Methodik und Endpunkten so von den anderen Studien an Patienten mit schwerem SHT, dass ein Einschluss in die Metaanalyse nicht sinnvoll gewesen wäre. Da der untersuchte Therapieeffekt der beiden Studien nicht der beabsichtigten Fragestellung der Metaanalyse entsprach, wurde deshalb für die Metaanalysen des Vergleichs 1 das Einschlusskriterium „SHT“ in „schweres SHT“ geändert. Die beiden Studien wurden in die deskriptive Analyse eingeschlossen (3.7.1 Hypertonic Saline versus Mannitol bei nicht-schwerem Schädel-Hirn-Trauma).

In den Metaanalysen des Vergleichs 1 wurden unter den NCTs 2 Studien identifiziert, die HS und Mannitol bei Patienten verglichen, die zuvor auf Mannitol therapierefraktär waren (Oddo et al., 2009, Ware et al., 2005). Da in dieser Patientengruppe schon durch den Studieneinschluss ein schlechtes Ansprechen auf Mannitol gegeben war, konnten keine gleichen Ausgangsbedingungen für die beiden Infusionslösungen erwartet werden. Für diese spezielle Patientengruppe wurde deshalb nachträglich eine Subgruppenanalyse definiert.

Die Metaanalysen von Vergleich 1 – HS vs. Mannitol bei SHT – wurden im Journal of Neurosurgical Anesthesiology publiziert (Schwimmbeck et al., 2021). Im Studienprotokoll wurden ICP, CPP und pBtO₂ nach jeweils 30–60 min als Main Outcomes definiert. In der publizierten Version wurden für die Parameter ICP, CPP und pBtO₂ neben den Werten für 30–60 min abweichend vom Studienprotokoll zusätzlich die Werte für 90–120 min als Main Outcomes berichtet, da dies von Gutachtern nachgefragt wurde.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Studien

3.1.1 Ergebnisse der Literatursuche

Die Datenbankrecherche lieferte 8094 Suchergebnisse. In einer manuellen Literatursuche wurden in der Referenzliste einer früheren Metaanalyse (Gu et al., 2018) 4 weitere RCTs identifiziert. Nach der Entfernung von Duplikaten konnten durch Bewertung von Titel und Abstract 7172 Artikel exkludiert werden. Von 254 Publikationen wurde der Volltext eingesehen. Alle Einschlusskriterien erfüllten 126 Studien. Einen Überblick über die Studienselektion und Ausschlussgründe gibt das nach den Vorgaben des PRISMA-Statements angefertigte Flussdiagramm (Abbildung 1).

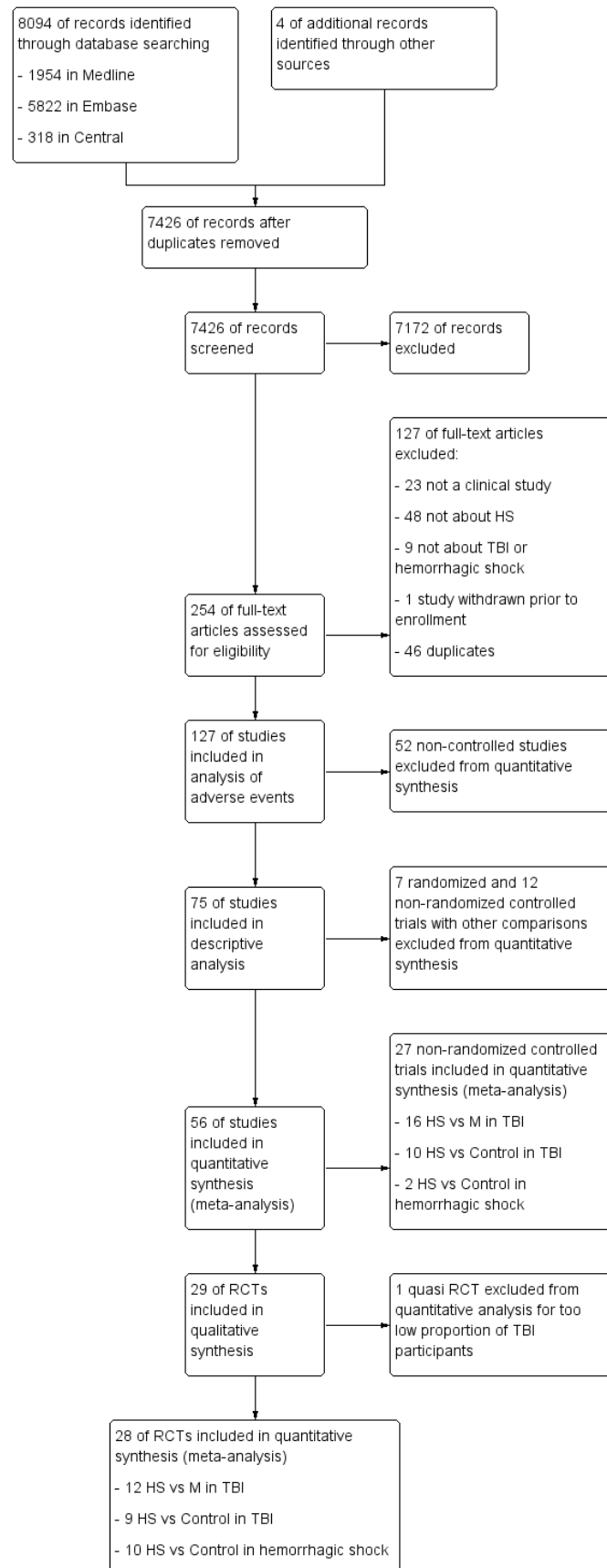


Abbildung 1 PRISMA-Flussdiagramm. HS – Hypertonic Saline; M – Mannitol; RCT – randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); TBI – Schädel-Hirn-Trauma (traumatic brain injury)

3.1.2 Eingeschlossene Studien

Insgesamt wurden 126 Studien an 15 327 Patienten aus dem Zeitraum von 1992 bis 2018 eingeschlossen. Die Studien wurden in folgenden Ländern durchgeführt (Anzahl der Studien in Klammern): USA (73 Studien), China (10), Frankreich (8), UK, Australien, Kanada (jeweils 4), Schweiz, Iran (jeweils 3), Deutschland, Österreich, Griechenland, Indien, Indonesien (jeweils 2), Spanien, Portugal, Finnland, Afghanistan, Brasilien, Kolumbien, Pakistan, Philippinen und Taiwan (jeweils 1). 120 Studien wurden in Englisch veröffentlicht, 6 in Chinesisch (Du et al., 2017, Huang and Yang, 2014, Mao et al., 2007, Qin et al., 2018, Wang et al., 2010, Yan et al., 2013). Von 98 Studien wurde mindestens ein Volltext identifiziert, 28 lagen als Konferenzabstract vor (Tabellen 5–9, Anhang, Tabellen 18–53).

Tabelle 5 Charakteristika der eingeschlossenen Studien im Vergleich 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas

Studie	Design	N (Ep.)	Patienten	Infusionen	Wichtigste Ergebnisse
Cottenceau 2011	RCT	47 (165)	Schweres SHT ICP >15 mmHg	7,5% HS 20% M	HS und M reduzierten beide ICP und erhöhten CPP
Du 2017	RCT	132	Schweres SHT ICP >20 mmHg	3% HS 20% M	HS war in der ICP-Reduktion überlegen. Klinisches Outcome wurde nicht signifikant verbessert
Francony 2008	RCT	20	SHT und ischämischer Schlaganfall ICP >20 mmHg >10 min	7,45% HS 20% M	HS und M reduzierten beide effektiv ICP
Hendoui 2013	RCT	33	Mittelschweres bis schweres SHT Therapie nach Zeitplan	5% HS Bolus 5% HS kont. 20% M	HS ist sicher und effektiv bei SHT
Huang 2014	RCT	33 (238)	Schweres SHT ICP >20 mmHg >5 min	15% HS 20% M	HS und M gleichwertig in maximaler ICP-Reduktion, Wirkeintritt und -dauer
Ichai 2009	RCT	34 (69)	Schweres SHT ICP >25 mmHg >5 min	HSL 20% M	HSL überlegen in ICP-Reduktion; Verbessertes neurologisches Outcome in HSL-Gruppe
Jagannatha 2016	RCT	38 (488)	Schweres SHT ICP >20 mmHg >10 min	3% HS 20% M	HS: kürzere Dauer erhöhten ICPs und Katecholaminbedarfs
Mao 2007	RCT ^a	14 (56)	Schweres SHT, nach dekompressiver Kraniektomie ICP >20 mmHg >5 min	3% HS 20% M	HS und M reduzieren schnell ICP; HS hat eine längere Wirkdauer
Qin 2018	RCT	48	Schweres SHT, nach dekompressiver Kraniektomie	3% HS 20% M	HS kann postoperative Komplikationen vermindern und die Prognose der Patienten verbessern
Sakellaridis 2011	RCT	29 (199)	Schweres SHT ICP >20 mmHg >5 min	15% HS 20% M	HS und M gleichwertig in ICP-Reduktion und Wirkdauer
Upadhyay 2010	quasi RCT ^b	200	Pädiatrisch-neurochirurgische Intensivpatienten Symptome erhöhten ICP	3% HS 20% M	HS ist eine sichere und effektive Alternative zu M
Vialet 2003	RCT	20	Schweres SHT ICP >25 mmHg >5 min	7,5% HS 20% M	Weniger Episoden erhöhten ICPs und weniger Therapieversagen in HS-Gruppe
Yan 2013	RCT ^a	16 (64)	Schweres SHT, nach dekompressiver Kraniektomie	3% HS 7,5% HS 20% M	HS kann ohne offensichtliche Nebenwirkungen schnell den ICP senken und den MAP erhöhen
Cheng 2018	NCT ^{c, d}	60	SHT nach dekompressiver Kraniektomie ICP >20 mmHg >5 min	3% HS 20% M	Größere ICP-Reduktion und geringere Dauer des erhöhten ICPs pro Tag nach HS-Therapie
Colton 2014	NCT ^c	117 (289)	Schweres SHT ICP >20 mmHg >5 min	3/7,5% HS M	HS ist M überlegen in der ICP-Senkung

Studie	Design	N (Ep.)	Patienten	Infusionen	Wichtigste Ergebnisse
Fletcher 2014	NCT ^{c, e}	330	Neurochirurgische Intensivpatienten	HS 20% M	Kein Unterschied in Häufigkeit venöser Thrombembolien
Gallesio 2012	NCT ^c	36	Schweres SHT	HS M	HS überlegen in ICP-Kontrolle; HS ist wirksam nach Therapieversagen von M
Grimmer 2014	NCT ^c	105	Neurochirurgische Intensivpatienten	23,4% HS 20% M	Kein Unterschied in ICP-Kontrolle und Mortalität
Kerwin 2009	NCT ^c	22 (210)	Schweres SHT ICP >20 mmHg >5 min	HS M	HS ist in der ICP-Senkung überlegen
Larive 2004	NCT ^c	27	Neurochirurgische Intensivpatienten Ziel-Natrium 145–155 mmol/L	3% HSAc kont. M	Keine Unterschiede in den Adverse Events
Mangat 2015	NCT ^{c, d}	50	Schweres SHT	3/23,4% HS 20% M	HS ist überlegen auf die Dauer des erhöhten ICPs pro Tag
Mehta 2010	NCT ^c	13	Pädiatrisch, schweres SHT	3% HS/ 3% HS kont. M	Natriumspiegel und Osmolalität korrelieren stark in Serum und Liquor
Oddo 2009	NCT ^c	12 (42)	Schweres SHT ICP >15 mmHg >10 min, therapierefraktär auf M	7,5% HS 25% M	Bei auf M therapierefraktären Patienten ist HS effizient in der Wiederherstellung von ICP, CPP, pBtO ₂ und Herzzeitvolumen
Ragsdale 2011	NCT ^c	26 (144)	Pädiatrisch-neurochirurgische Intensivpatienten	HS M	HS und M senken ICP, HS steigert CPP; HS: mehr Therapieversagen
Rosales 2014	NCT ^c	57	Neurochirurgische Intensivpatienten	M+HS M+HSL M	GCS-Verbesserung am stärksten in M+HSL Gruppe (n. s.)
Roumeliotis 2016	NCT ^c	16 (107)	Pädiatrisch, schweres SHT ICP >20 mmHg	3% HS/ 3% HS kont. 20% M	HS und M senken beide ICP (n. s.)
Suys 2015	NCT ^c	26 (64)	Schweres SHT und SAB ICP >20 mmHg	7,5% HS 20% M	Kein Effekt auf zerebrale Oxygenierung und Metabolismus durch HS und M
Vats 1999	NCT ^c	31 (138)	Pädiatrisch-neurochirurgische Intensivpatienten	3% HS 20% M	HS und M senken beide ICP; HS erhöht CPP
Ware 2005	NCT ^c	13 (41)	Schweres SHT ICP >20 mmHg >5 min, therapierefraktär auf M	23,4% HS M	ICP-Senkung durch HS und M; Keine Komplikationen

CPP – zerebraler Perfusionsdruck (cerebral perfusion pressure); Ep. – Episoden; GCS – Glasgow Coma Scale; HS – Hypertonic Saline; HSAc – Hypertone Acetat-balancierte Kristalloidlösung; HSL – Hypertone Laktat-balancierte Kristalloidlösung; ICP – intrakranieller Druck (intracranial pressure); kont. – kontinuierliche Infusion (alle anderen Bolusapplikation); M – Mannitol; MAP – mittlerer arterieller Druck (mean arterial pressure); NCT – nichtrandomisierte kontrollierte Studie (non-randomized controlled trial); n. s. – nicht signifikant; pBtO₂ – Sauerstoffpartialdruck im Hirngewebe (partial pressure of O₂ in brain tissue); RCT – randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SAB – Subarachnoidalblutung; SHT – Schädel-Hirn-Trauma.

^a Crossover-Design; ^b von quantitativen Metaanalysen der RCTs ausgeschlossen; ^c retrospektiv beobachtend; ^d Matched-Pairs-Design; ^e Fall-Kontroll-Studie.

Tabelle 6 Charakteristika der eingeschlossenen Studien im Vergleich 2: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas

Studie	Design	N (Ep.)	Patienten	Infusionen	Wichtigste Ergebnisse
Bulger 2010	RCT	1282	Schweres SHT Präklinische Therapie	7,5% HS 7,5% HSD NS	Vorzeitiger Studienabbruch, da kein Unterschied auf Mortalität und neurologisches Outcome
Cooper 2004	RCT	229	Schweres SHT SBP <100 mmHg Präklinische Therapie	7,5% HS RL	Kein Unterschied in Mortalität und neurologischem Outcome
Fisher 1992	RCT ^a	18 (36)	Pädiatrisch, mittelschweres bis schweres SHT ICP >15 mmHg >5 min	3% HS NS	HS senkt signifikant ICP
Ichai 2013	RCT	60	Schweres SHT Intensivpatienten	HSL kont. NS kont.	Signifikant weniger ICP-Episoden durch kontinuierliche HS-Infusion
Mejia-Mantilla 2012	RCT	20	Schweres SHT Intensivpatienten	3% HS kont. NS kont.	Kontinuierliche Infusion von HS ist sicher, besseres Outcome in HS-Gruppe (n. s.)
Shackford 1998	RCT	34	Mittelschweres bis schweres SHT Infusion jeweils bei Hypovolämie	HSL/ 0,9% NaCl für Grundbedarf RL/ 0,45% NaCl für Grundbedarf	In beiden Gruppen konnten Episoden erhöhten ICPs in Kombination mit anderen Therapien kontrolliert werden
Simma 1998	RCT	32	Pädiatrisch, schweres SHT Ziel-Natrium 145–155 mmol/L	HSL kont. RL kont.	Niedrigere ICP- und höhere CPP-Werte, weniger Interventionen, weniger Komplikationen und kürzere ICU-Verweildauer in HSL-Gruppe
Vassar 1993	RCT	35	Traumapatienten SBP <90 mmHg Präklinische Therapie Subgruppe schweres SHT	7,5% HS 7,5% HSD RL	HS verbessert SBP und Überlebenswahrscheinlichkeit. Größte Vorteile in Subgruppe mit GCS ≤ 8.
Vassar 1993a	RCT	14	Traumapatienten SBP <90 mmHg Präklinische Therapie Subgruppe schweres SHT	7,5% HS 7,5% HSD NS	Positiver Effekt von HS auf Überlebenswahrscheinlichkeit. Kein weiterer Effekt durch Zusatz von Dextran.
Alharfi 2014	NCT ^{b, c}	180	Pädiatrisch, schweres SHT ICP >20 mmHg >5 min	HS Kein HS	Infektionen sind assoziiert mit HS-Therapie und höherem ISS
Asehnoune 2017	NCT ^{b, d}	545	Mittelschweres bis schweres SHT Erhöhter ICP	20 % HS kont. Kein HS (HS- und M- Boli in beiden Gruppen)	Geringere Mortalität und besseres neurologisches Outcome nach 90 Tagen in kontinuierlicher HS-Gruppe

Studie	Design	N (Ep.)	Patienten	Infusionen	Wichtigste Ergebnisse
Coritsidis 2015	NCT ^b	205	Intensivpatienten mit SHT Ziel-Natrium 145–155 mmol/L	HS kont. Kein HS	Höhere Inzidenz von Infektionen und längere Verweildauer in HS-Gruppe. Kein Unterschied in tiefen Venenthrombosen und akutem Nierenversagen.
Dixon 2012	NCT ^b	2894	Pädiatrisch, schweres SHT	HS Kein HS	Thrombembolische Komplikationen sind unabhängig assoziiert mit ZVKs und ICP-Monitoring. HS ist kein unabhängiger Prädiktor.
DuBose 2010	NCT ^{b, e}	153	Intensivpatienten mit einem Trauma und HS-Therapie in erster Stunde nach Aufnahme	5% HS Kein HS	Kein Unterschied in Mortalität. Trend zu niedrigerer Mortalität in Subgruppe GCS ≤ 8 und Head-AIS ≥ 3 (n. s.).
Froelich 2009	NCT ^b	187	Neurochirurgische Intensivpatienten mit erhöhtem ICP Ziel-Natrium 140–145 mmol/L	3% HS kont. NS	Kein Unterschied in tiefen Venenthrombosen und akuten Nierenversagen
Lenartova 2007	NCT ^b	396	Schweres SHT	HS Kein HS	Alter, ISS und initialer neurologischer Befund korrelieren mit Outcome
Mauritz 2007	NCT ^b	415	Schweres SHT	HS Kein HS	Niedriger CPP ist mit schlechtem Outcome assoziiert. Therapie mit HS könnte das Outcome verbessern.
Qureshi 1999	NCT ^b	82	Schweres SHT mit zerebralem Ödem Ziel-Natrium 145–155 mmol/L	2% HSAc kont. + 23,4% HS bei Bedarf Kein HSAc	Kein Vorteil durch HS auf Krankenhausmortalität und Anzahl benötigter Therapien
Tan 2016	NCT ^b	231	Schweres SHT	3 HS kont. Kein HS	Signifikantes Absinken von ICP während ICU-Aufenthalt bei HS-Patienten. Keine Assoziation von HS und Hybernatriämie mit Mortalität.

AIS – Abbreviated Injury Scale; CPP – zerebraler Perfusionsdruck (cerebral perfusion pressure); Ep. – Episoden; GCS – Glasgow Coma Scale; HS – Hypertonic Saline; HSAc – Hypertone Acetat-balancierte Kristalloidlösung; HSD – Hypertonic Saline-Dextran; HSL – Hypertone Laktat-balancierte Kristalloidlösung; ICP – intrakranieller Druck (intracranial pressure); ICU – Intensivstation (intensive care unit); ISS – Injury Severity Score; kont. – kontinuierliche Infusion (alle anderen Bolusapplikation); M – Mannitol; NCT – nichtrandomisierte kontrollierte Studie (non-randomized controlled trial); NS – physiologische Kochsalzlösung (normal saline); n. s. – nicht signifikant; RCT – randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); RL – Ringer-Laktat; SBP – systolischer Blutdruck (systolic blood pressure); SHT – Schädel-Hirn-Trauma; ZVK – zentraler Venenkatheter.

^a Crossover-Design; ^b retrospektiv beobachtend; ^c Fall-Kontroll-Studie; ^d Post-Hoc-Analyse; ^e Matched-Pairs-Design.

Tabelle 7 Charakteristika der eingeschlossenen Studien im Vergleich 3: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks

Studie	Design	N	Patienten	Infusionen	Wichtigste Ergebnisse
Bulger 2011	RCT	853	Traumapatienten SBP ≤ 70 mmHg oder 70–90 mmHg und HF ≥ 108 /min Präklinische Therapie	7,5% HS 7,5% HSD NS	Vorzeitiger Studienabbruch, da kein Unterschied in Mortalität und potentielle Sicherheitsbedenken: höhere Mortalität für hypertone Therapiegruppen in Subgruppe ohne Bluttransfusionen in den ersten 24 h
Cooper 2004	RCT	229	Schweres SHT SBP < 100 mmHg Präklinische Therapie	7,5% HS RL	Kein Unterschied in Mortalität und neurologischem Outcome
Ghafari 2008	RCT	60	Hämorrhagischer Schock durch Trauma und Gastrointestinalblutung Therapie in Notaufnahme	5% NaCl RL	HS und RL verbessern gleichermaßen Hämodynamik und Blutgaswerte. Bessere Gewebeoxygenierung durch RL.
Han 2015	RCT	246	Traumapatienten SBP ≤ 70 mmHg oder 70–90 mmHg und HF ≥ 108 /min Therapie in Notaufnahme	3% HS 7,5% HS RL	3% und 7,5% HS waren effektiv in der hämodynamischen Stabilisierung 7,5% HS: höhere Inzidenz von Hypernatriämie und Arrhythmien RL: signifikant mehr Nierenversagen, Koagulopathien und Lungenödem
Jousi 2010	RCT	37	Traumapatienten mit geschätztem Blutverlust > 1 L Präklinische Therapie	7,5% HS Kein HS	Signifikante Verbesserung von Base Excess und pH-Werten in HS-Gruppe
Vassar 1990	RCT	59	Traumapatienten SBP < 90 mmHg Therapie in Notaufnahme	7,5% HS 7,5% HSD RL	Es sind kaum unerwünschte Wirkungen aufgetreten. Hypertone Lösungen haben ein günstiges Risiko-Nutzen-Verhältnis.
Vassar 1993	RCT	194	Traumapatienten SBP < 90 mmHg Präklinische Therapie	7,5% HS 7,5% HSD RL	HS verbessert SBP und Überlebenswahrscheinlichkeit. Größte Vorteile in Subgruppe mit GCS ≤ 8 .
Vassar 1993a	RCT	258	Traumapatienten SBP < 90 mmHg Präklinische Therapie	7,5% HS 7,5% HSD NS	Positiver Wirkung von HS auf Überlebenswahrscheinlichkeit. Kein weiterer Effekt durch Zusatz von Dextran.

Studie	Design	N	Patienten	Infusionen	Wichtigste Ergebnisse
Wang 2010	RCT	75	Traumapatienten mit hämorrhagischem Schock Therapie in Notaufnahme	7,5% HS 6% HS 4,5% HS 3% HS NS	Alle HS-Lösungen waren effektiv in Steigerung des Blutdrucks. Die Wirkung von 4,5% HS war am längsten anhaltend bei günstigerem Nebenwirkungsprofil als 6% und 7,5% HS.
Younes 1992	RCT	105	Traumapatienten SBP <80 mmHg Therapie in Notaufnahme	7,5% HS 7,5% HSD NS	Keine Komplikationen durch hypertone Lösungen, kein Unterschied in Mortalität. Effektive Wiederherstellung des Blutdruckes und weniger Bedarf an Kristalloiden und Blutprodukten durch HS und HSD.
Duchesne 2012	NCT ^a	188	Traumapatienten nach operativer Stabilisierung mit ≥10 EKs Therapie auf Intensivstation	3% HS kont. Kein HS	In HS-Gruppe signifikante Vorteile in 30-Tages-Mortalität, Intensivstationsverweildauer, ARDS, Multiorganversagen und Sepsis (n. s.)
Holcroft 1987	NCT ^b	20	Traumapatienten SBP <70 mmHg oder Volumenbedarf >6 L Therapie intraoperativ	3% HS kont. RL kont.	HS effektiv in der Wiederherstellung von Blutdruck, pH und Urinausscheidung mit etwa der Hälfte an Volumenbedarf verglichen mit RL

ARDS – Acute Respiratory Distress Syndrome; EK – Erythrozytenkonzentrat; GCS – Glasgow Coma Scale; HF – Herzfrequenz; HS – Hypertonic Saline; HSD – Hypertonic Saline-Dextran; kont. – kontinuierliche Infusion (alle anderen Bolusapplikation); NCT – nichtrandomisierte kontrollierte Studie (non-randomized controlled trial); NS – physiologische Kochsalzlösung (normal saline); n. s. – nicht signifikant; RCT – randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); RL – Ringer-Laktat; SBP – systolischer Blutdruck (systolic blood pressure); SHT – Schädel-Hirn-Trauma.

^a retrospektiv beobachtend; ^b prospektiv interventionell.

Tabelle 8 Charakteristika der eingeschlossenen nichtkontrollierten Studien: Hypertonic Saline in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas

Studie	Design	N (Ep.)	Patienten	Infusionen	Wichtigste Ergebnisse
Abubaker 2012	retro	19	Neurochirurgische Intensivpatienten ICP >20 mmHg >5 min	23,4% HS	67% Reduktion des ICP; ICP <20 mmHg in 41 min; bei 75% der Patienten >120 min Wirkdauer
Ali 2013	retro	30	Neurochirurgische Intensivpatienten Ziel-Natrium 145–155 mmol/L	2,7% HS kont.	HS ist sicher und effektiv. ICP wurde bei den meisten Patienten signifikant gesenkt.
Birmingham 2018	retro	45 (235)	Pädiatrische Patienten mit SHT und invasivem ICP-Monitoring	23,4% HS	23,4% HS ist sicher und effektiv in der Therapie erhöhten ICPs bei Kindern.
Bouzat 2014	pro ^a	15	Schweres SHT	HSL	Exogen zugeführtes Laktat kann im Gehirn aerob metabolisiert werden. Hypertones Natriumlaktat könnte nach einem SHT positive metabolische und hämodynamische Effekte haben.
Brenkert 2013	retro	56	Pädiatrische Patienten in einer Notaufnahme: SHT mit erhöhtem ICP/ diabetische Ketoazidose/ Hyponatriämie	3–5% HS	Es wird kein ZVK benötigt für die schnelle Infusion (<3 min) von HS.
Bryant 2013	retro	21	Neurochirurgische Intensivpatienten	23,4% HS	Durchschnittliche ICP-Senkung um 7,1 mmHg. HS ist sicher und effektiv in der Therapie erhöhten ICPs.
Chapman 2017	retro	55	Schweres SHT kont. HS-Infusion >72 h	3% HS kont./ 7,5% HS _{Ac} kont.	Elektrolytveränderungen während HS-Infusionstherapie wurden beschrieben.
Colton 2014	retro	46	Schweres SHT ICP >20 mmHg >5 min	3% HS	HS senkt ICP signifikant nach 1 h. ICP-Wert nach 2 h korreliert mit Überleben und Langzeitoutcome.
DeFilippis 2013	retro	32	Schweres SHT	HS kont.	Mediane Zeit, um Na-Zielwert zu erreichen: 1 d (IQR: 0–5 d)
Dias 2014	pro ^b	11 (99)	Schweres SHT ICP >20 mmHg >20 min	20% HS	Signifikante Verbesserung von ICP, CPP, zerebralem Blutfluss und -gefäßwiderstand nach 120 min. Keine signifikante Verbesserung von pBtO ₂ . Wiederherstellung der Autoregulation nach HS wird vermutet.

Studie	Design	N (Ep.)	Patienten	Infusionen	Wichtigste Ergebnisse
Dillon 2018	retro	66	Hyponatriämie und zerebrales Ödem	3% HS	Lokale Reaktionen bei peripherer venöser Applikation sind selten. Die periphere venöse Applikation kann bei dringender Indikation erwogen werden.
Duckworth 2012	retro	11 (27)	Penetrierendes oder schweres geschlossenes SHT durch Kriegsverletzungen	23,4% HS	HS war sicher und effektiv in der Therapie erhöhten ICPs.
Erdman 2017	retro	337	Neurochirurgische Intensivpatienten mit zerebralem Ödem	3% HS kont.	16% entwickelten ein akutes Nierenversagen. Unabhängige Prädiktoren waren chronische Nierenerkrankungen in der Vorgeschichte, Serum-Na >155 mmol/L, Ko-Applikation von Piperacillin/Tazobactam, männliches Geschlecht und afroamerikanische Ethnizität.
Eskandari 2013	pro ^a	11 (56)	SHT mit zerebralem Ödem refraktär auf andere medikamentöse/ chirurgische Therapien ICP >30 mmHg >30 min	14,6% HS	ICP-Senkung um 30% in 5 min, Wirkdauer wiederholter Boli 12 h. Wiederholte Infusion ist wirksamer als einmalige Infusion bei sonst therapierefraktären Patienten.
Gonda 2013	retro	88	Pädiatrisch-neurochirurgische Intensivpatienten mit ICP-Monitoring >4 d	3% HS kont.	Serum-Na >170 mmol/L >3 d war assoziiert mit Thrombozytopenie, Nierenversagen, Neutropenie und ARDS. Serum -Na >165 mmol/L >3 d war assoziiert mit Anämie.
Haque 2015	retro	79	Pädiatrisch, schweres SHT HS-Infusion >48 h Ziel-Natrium 145–150 mmol/L	3% HS kont.	Tägliche Aufnahme von Natrium: Tag 1: 8,6 (3,8) mmol/kg Tag 2: 9,6 (3,8) mmol/kg Keine Komplikationen
Horn 1999	pro ^a	10 (48)	SHT und SAB Therapierefraktär auf Standardtherapien ICP >25 mmHg Na <150 mmol/L	7,5% HS	Wiederholte HS-Infusionen senken effektiv ICP und erhöhen CPP bei Patienten, die auf Standardtherapiemaßnahmen nicht ansprechen.
Huang 2006	pro ^a	18 (35)	Schweres SHT GCS 5–8 ICP >20 mmHg	3% HS	Verbesserung von ICP, CPP, mittlerer Flussgeschwindigkeit und Pulsatilitätsindex. Die einmal tägliche schnelle Infusion von HS ist eine sichere Alternative zur Behandlung erhöhten ICPs.

Studie	Design	N (Ep.)	Patienten	Infusionen	Wichtigste Ergebnisse
Jones 2016	retro	213	Neurochirurgische Intensivpatienten	3% HS	Lokale Reaktionen bei peripher venöser Applikation von 3% HS waren selten.
Joseph 2014	retro	132	Neurochirurgische Intensivpatienten mit Hirnverletzungen durch Schusswunden	HS	Aggressive Therapie mit Blutprodukten und HS waren unabhängig assoziiert mit Überlebenswahrscheinlichkeit
Kaplan 2016	retro	121	Neurochirurgische Intensivpatienten	3% HS kont.	Serum-Natrium und -Osmolalität korrelieren. Bei HS-Titration mit einem Ziel-Natrium von 145–155 mmol/L wird der Bereich von 300–320 mOsm häufig überschritten.
Khanna 2000	pro ^a	10	Pädiatrisch, schweres SHT mit erhöhtem ICP, refraktär auf Standardtherapien	3% HS kont.	Erhöhte Na-Spiegel korrelieren mit verbesserten ICP- und CPP-Werten und wurden gut vertragen.
Koffman 2014	retro	88	Neurochirurgische Intensivpatienten	23,4% HS	Lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung für ICP-Senkung für HS-Dosis >3 mOsm/kg. Keine Dosis-Wirkungs-Beziehung für HS ≤3 mOsm/kg und Mannitol (historische Kontrollgruppe).
Kurita 2018	retro	420	Neurochirurgische Intensivpatienten mit SHT und Hyperchlorämie	HS Bolus/ HS kont.	Serum-Chlorid war nicht mit einer erhöhten Inzidenz von akuten Nierenschädigungen assoziiert.
Lescot 2006	pro ^a	14	Schweres SHT und nicht-schweres SHT mit Intubation und ICP-Monitoring ICP >20 mmHg >15 min	20% HS	Volumenabnahme in gesunder, -zunahme in verletzter Hemisphäre. 3 d nach einem SHT ist die Blut-Hirn-Schranke in gesundem Gewebe intakt, in geschädigtem Gewebe nicht intakt.
Li 2015	retro	56	Neurochirurgische Intensivpatienten Ziel-Natrium 145–155 mmol/L	3% HS kont. + Furosemid	HS in Kombination mit Furosemid ist sicher und verbessert effektiv ICP und CPP.
Luu 2011	retro	101	Pädiatrisch-neurochirurgische Patienten während Intensivtransport mit vermuteter ICP-Erhöhung	3% HS	Keine Komplikationen. Die Infusion von HS während des Transports ist über periphere Venenkatheter sicher.
Major 2015	retro	15 (22)	SHT mit ICP-Monitoring Therapierefraktär auf M	30% HS	HS ist sicher und effektiv in der Behandlung von therapierefraktärem, erhöhtem ICP.

Studie	Design	N (Ep.)	Patienten	Infusionen	Wichtigste Ergebnisse
McKinney 2016	pro ^b	138 (252)	Pädiatrische SHT-Patienten auf einer Notaufnahme, eingeschränktes Bewusstsein, nicht-intubiert, ohne ICP-Monitoring Zentralvenöse O ₂ -Sättigung >80%	3% HS	Nichtinvasiv gemessene zentralvenöse Sauerstoffsättigung ist geeignet, um die Effekte einer HS-Infusion nachzuweisen. Die Änderungen korrelieren mit der beobachteten GCS-Änderung.
Meng 2018	pro ^b	60	gemischtes Patientenkollektiv kontinuierliche Infusion >4 h über periphere Venenkatheter	3% HS	Die Inzidenz von Phlebitiden war bei 3% HS und Routineinfusionen über periphere Venenkatheter nicht unterschiedlich.
Munar 2000	pro ^a	14	Mittelschweres bis schweres SHT ICP >15 mmHg >10 min	7,2% HS	Es werden ICP, CPP, Herzindex, systemischer Gefäßwiderstand, HF, MAP, Ausscheidungsvolumen und zerebraler Blutfluss gemessen. Die Hypothese eines osmotischen Mechanismus der ICP-senkenden Wirkung wird bekräftigt.
Paredes-Andrade 2012	retro	18 (42)	Schweres SHT ICP >20 mmHg >20 min	23,4% HS	HS ist auch bei erhöhten Ausgangswerten von Serum-Natrium und -Osmolalität effektiv in der Senkung erhöhten ICPs.
Pascual 2009	pro ^a	13	Intensivpatienten Schock-Resuscitation und SHT	5% HS	HS normalisiert teilweise die verminderte Neutrophilen-Aktivität (Respiratory Burst), vermindert aber die Expression von Adhäsionsrezeptoren und damit die Aktivierbarkeit neutrophiler Granulozyten.
Pascual 2008	pro ^a	12	Schweres SHT ICP >20 mmHg, MAP ≤90 mmHg	7,5% HS	HS senkt ICP, erhöht CPP, und verbessert tendenziell pBtO ₂ . Keine größeren Komplikationen.
Perez 2017	pro ^b	28	Neurochirurgische Intensivpatienten ohne ZVK	3% HS kont. (30–50 mL/h)	Die periphere HS-Infusion führte zu seltenen lokalen Komplikationen (2 Infiltration, 1 Thrombophlebitis) und stellt eine Alternative zur ZVK-Applikation dar.

Studie	Design	N (Ep.)	Patienten	Infusionen	Wichtigste Ergebnisse
Peterson 2000	retro	68	Pädiatrische Intensivpatienten mit einem SHT Ziel-Natrium 145–175 mmol/L, schrittweise Erhöhung bei ICP >20 mmHg	3% HS kont.	ICP wurde effektiv gesenkt. Keine Komplikationen durch Hyperosmolarität.
Peterson 2011	retro	13	Schwere bifrontale Kontusion GCS ≥ 10 Ziel-Natrium >150 mmol/L	3% HS kont.	Bei wachen Patienten mit schweren bifrontalen Kontusionen besteht das Risiko einer späten klinischen Verschlechterung. ICP-Monitoring wird empfohlen.
Piper 2015	retro	32 (139)	Pädiatrische Intensivpatienten mit einem SHT ICP >20 mmHg >5 min	23,4% HS	ICP-Senkung um 10 mmHg und effektive Erhöhung der Osmolalität durch HS.
Qureshi 1998	retro	27 (30)	Neurochirurgische Intensivpatienten mit zerebralem Ödem Ziel-Natrium 145–155 mmol/L	2% HSAc kont.	ICP-Senkung in den ersten 12 h bei Patienten mit SHT und postoperativem Ödem; keine Wirkung bei nichttraumatischer intrakranieller Hämorrhagie oder ischämischem Stroke
Qureshi 2000	pro ^b	28 (32)	Neurochirurgische Intensivpatienten mit transtentorieller Herniation	2% HSAc kont. 3% HSAc 23,4% HS bei Bedarf	Mortalität ist hoch nach transtentorieller Herniation. Aggressive medikamentöse Therapie kombiniert mit Hyperventilation ist wirksam in der Therapie der Einklemmung.
Rallis 2017	retro	29 (136)	Pädiatrisch, schweres SHT ICP >20 mmHg >15 min, therapierefraktär auf M	7,5% HS	Signifikante Verbesserung von ICP und CPP. Keine schwerwiegenden Adverse Events.
Rockswold 2009	pro ^a	25 (112)	Schweres SHT ICP >20 mmHg >20 min, Ziel-Natrium 140–150 mmol/L	3% HS kont. 23,4% HS	Signifikante Verbesserung von ICP, CPP und pBtO ₂ . Keine Komplikationen außer Elektrolytstörungen.
Roels 2016	retro	31	Neurochirurgische Intensivpatienten mit zerebralem Ödem Osmotherapie >48 h	3% HS kont. + M	Die niedrigdosierte Kombination von HS und M wurde ohne schwerwiegende Komplikationen toleriert. Keine ZPM, 3 Patienten mit transientem Nierenversagen

Studie	Design	N (Ep.)	Patienten	Infusionen	Wichtigste Ergebnisse
Roquilly 2011	retro	50	Schweres SHT ICP >20 mmHg >15 min, therapierefraktär auf M Ziel-Natrium 145–155 mmol/L, schrittweise Erhöhung bei ICP >20 mmHg	20% HS kont.	Die an ICP und Natriuresis angepasste kontinuierliche HS- Infusion erlaubt effektive Natriumerhöhung und ICP- Kontrolle ohne Rebound-Effekte. Kein Nierenversagen und ZPM
Saw 2014	pro ^b	30	Schweres SHT ICP >20 mmHg	20% HS	Patienten mit schwerem SHT zeigen häufig eine Störung der Blut-Hirn-Schranke, was die Effektivität einer Osmotherapie beeinträchtigen könnte.
Schatzmann 1998	pro ^a	6 (42)	Schweres SHT ICP >25 mmHg, refraktär auf M und andere Standardtherapien	10% HS	ICP-Senkung um 18 mmHg, Wirkdauer 93 min, ICP-Minimum nach 26 min
Simonowicz 2011	retro	66	Schweres SHT ICP >20 cmH ₂ O	HS	HS war effektiv in der Reduktion erhöhten ICPs. Die Effektivität auf die ICP- Reduktion korrelierte mit der Erhöhung des Natriumspiegels über die ersten 3 d.
Udy 2010	pro ^b	20	Schweres SHT ICP >20 mmHg >10 min Ziel-Natrium 145–155 mmol/L	3% HS kont. 20% Bolus	Die ICP- und CPP-orientierte Therapie geht häufig mit einer erhöhten Kreatininclearance einher, welche nach Beenden der Therapie fortbesteht.
Webster 2015	retro	58	Pädiatrisch, schweres SHT	3% HS Bolus 3% HS kont. bei Bedarf	Das kumulative Volumen der 3%- Bolusinfusionen und anhaltende Natriumspiegel über 160 mmol/L waren assoziiert mit tiefen Venenthrombosen.
Wells 2012	retro	81 (322)	SHT mit ICP-Monitoring Ziel-Natrium 145–155 mmol/L	3% HS	Keine Korrelation von Serum- Natrium und ICP-Werten. Ob ein Therapieziel von Na 145– 155 mmol/L sinnvoll ist, ist unklar.

ARDS – Acute Respiratory Distress Syndrome; CPP – zerebraler Perfusionsdruck (cerebral perfusion pressure); Ep. – Episoden; GCS – Glasgow Coma Scale; HF – Herzfrequenz; HS – Hypertonic Saline; HSAc – Hypertone Acetat-balancierte Kristalloidlösung; HSL – Hypertone Laktat-balancierte Kristalloidlösung; ICP – intrakranieller Druck (intracranial pressure); IQR – Interquartilsabstand (inter quartile range); kont. – kontinuierliche Infusion (alle anderen Bolusapplikation); M – Mannitol; MAP – mittlerer arterieller Druck (mean arterial pressure); pBtO₂ – Sauerstoffpartialdruck im Hirngewebe (partial pressure of O₂ in brain tissue); pro – prospektiv; retro – retrospektiv (alle Beobachtungsstudien); SAB – Subarachnoidalblutung; SHT – Schädel-Hirn-Trauma; ZPM – zentrale pontine Myelinolyse; ZVK – zentraler Venenkatheter.

^a prospektiv interventionell; ^b prospektiv beobachtend.

Tabelle 9 Charakteristika eingeschlossenen kontrollierten Studien, für die keine Metaanalysen erstellt wurden: Hypertonic Saline versus andere Kontrolltherapien

Studie	Design	N (Ep.)	Patienten	Infusionen	Wichtigste Ergebnisse
Ahmad 2014	RCT	42	Mittelschweres SHT Intraoperativ zur zerebralen Relaxierung und Prävention eines zerebralen Ödems.	HSL 20% M	HSL und M in äquiosmolarer Dosierung gleichwertig für zerebrale Relaxierung. Stabilere Hämodynamik und Anstieg der Blutglukose in HSL-Gruppe.
Bisri 2016	RCT	60	Leichtes SHT 15 min präoperativ	HSL 3% HS	Bessere kognitive Fähigkeiten in HSL-Gruppe 90 d nach SHT
Bourdeaux 2011	RCT	11 (20)	Schweres SHT ICP >20 mmHg >5 min	5% HS 8,4% NaBik	Äquiosmolar hypertones NaCl und NaBik sind gleichermaßen effektiv in der ICP-Senkung.
Busey 2014	NCT ^a	19 (97)	Schweres SHT	23,4% HS: >0,6 mL/kg vs. <0,6 mL/kg vs. 30 mL	Keine signifikanten Unterschiede, weitere Studien mit größeren Fallzahlen sind erforderlich.
Carter 2017	NCT ^a	44	Neurochirurgische Intensivpatienten ICP >20 mmHg >15 min	23,4% HS 5% HS	5% NaCl via periphere Venenkatheter und 23,4% NaCl via ZVK gleichwertig zur ICP-Senkung und im Auftreten von Adverse Events.
Corry 2014	NCT ^a	230	SHT, Ischämischer Schlaganfall, Nicht-Intensivpatienten	23,4% HS 3% HS 3% HS	Erhöhung des Serum-Natriums korreliert mit Anstieg des Kreatinins bei SHT. (Na und Cl bei ischämischem Schlaganfall, Cl bei Nicht-Intensivpatienten)
Dunham 2018	NCT ^a	112	SHT ≥ 5 d intubiert hohe vs. niedrige kumulative Na-Dosis	3% HS	Unter Patienten, die kumulativ mehr HS erhalten haben, kann ein höherer Anteil nach 3 Monaten Aufforderungen befolgen.
Jafari 2018	RCT	43	SHT GCS 7–13	5% HS kont. 5% HS kont. + Furosemid	In der HS + Furosemid-Gruppe waren Surrogatparameter für AKI geringer. AKI waren nicht signifikant unterschiedlich.
Joseph 2014	NCT ^a	212	Traumapatienten in den ersten 6 h nach Trauma	5% HS 3% HS	Höhere Natriumspiegel und Osmolarität in den ersten 3 d. Kein Unterschied in den Adverse Events. Kommerziell erhältliches 5% NaCl stellt eine Alternative zu 3% NaCl dar.
Lumba-Brown 2014	RCT	44	Pädiatrisch, leichtes SHT Patienten einer Notaufnahme	3% HS NS	HS war NS signifikant überlegen in der Wirkung auf akute Schmerzen nach leichtem SHT

Studie	Design	N (Ep.)	Patienten	Infusionen	Wichtigste Ergebnisse
Maguigan 2017	NCT ^a	162	Schweres SHT Ziel-Natrium 150–160 mmol/L	HS Bolus HS kont.	Gleiche Dauer bis Ziel-Natrium erreicht wurde. HS kont.: höherer Anteil der Patienten, die das Ziel-Natrium erreicht haben; höhere Chloridspiegel; höherer Anteil an Nierenversagen
May 2017	NCT ^a	142	Neurochirurgische Intensivpatienten	1,5% HS/ 3% HS 1,5% HSAC/ 3% HSAC	Häufiger Hyperchlorämien und AKI unter Patienten, die einen Wechsel von HS auf HSAC benötigten.
Scott 2015	RCT	20	Pädiatrisches SHT Invasives ICP-Monitoring	23% HS 3% HS	23% NaCl in Subgruppe mit Head-AIS < 5 überlegen in der ICP-Reduktion und auf ICU-Verweildauer.
Searcy 2018	NCT ^a	64 (354)	Neurochirurgische Intensivpatienten Normonatriäm vs. hypernatriäm	23,4% HS	Die Effekte auf die zerebrale Hämodynamik waren unabhängig vom Serum-Natrium-Ausgangswert.
Shein 2016	NCT ^b	16 (196)	Pädiatrisch, schweres SHT ICP >20 mmHg >5 min	HS M Fentanyl Pentobarbital	HS gegenüber Fentanyl und Pentobarbital in der Therapie erhöhten ICPs überlegen. Keine Auswertung für M aufgrund zu geringer Fallzahl.
Stulce 2016	NCT ^a	200	Pädiatrisch, schweres SHT	3% HS: 5 mL/kg vs. 10 mL/kg	Höhere Rate an Patienten mit Volumenüberladung nach Umstellen des Therapieprotokolls von 5 mL/kg auf 10 mL/kg 3% HS. Kein Unterschied in Mortalität, ICU-Verweildauer oder Beatmungsdauer.
Taylor 2011	NCT ^a	129	SHT	HS Bolus HS kont.	Kein Unterschied in Mortalität, ICP und ICU-Verweildauer.
Wang 2017	RCT	83	Mittelschweres SHT Infusionstherapie alle 8h	3% HS 20% M	Keine Auswirkungen auf Blutgerinnung durch HS und M. Hyperosmolare Lösungen erhöhen nicht das Risiko intrakranieller Blutungen.
Wang 2018	NCT ^a	76	CT-morphologischer Nachweis eines zerebralen Ödems	23,4% HS i. o.-Zugang vs. ZVK	Die Zeit bis zur Infusion war bei i. o.-Zugang signifikant kürzer (54 vs. 122 min, p<0,0001). Keine Komplikationen durch i. o.-Administration

AIS – Abbreviated Injury Scale; AKI – akute Nierenschädigung (acute kidney injury); CT – Computertomografie; Ep. – Episoden; HS – Hypertonic Saline; HSAC – Hypertone Acetat-balancierte Kristalloidlösung; HSL – Hypertone Laktat-balancierte Kristalloidlösung; ICP – intrakranieller Druck (intracranial pressure); ICU – Intensivstation (intensive care unit); i. o. – intraossär; kont. – kontinuierliche Infusion (alle anderen Bolusapplikation); M – Mannitol; NaBik – Natriumbikarbonat; NCT – nichtrandomisierte kontrollierte Studie (non-randomized controlled trial); NS – physiologische Kochsalzlösung (normal saline); RCT – randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SHT – Schädel-Hirn-Trauma; ZVK – zentraler Venenkatheter.

^a retrospektiv beobachtend; ^b prospektiv beobachtend.

Studiendesign und Teilnehmerzahl

Unter den eingeschlossenen Studien waren 35 RCTs, eine quasi-randomisierte Studie, 40 NCTs und 50 nichtkontrollierte Studien. 22 der 90 nichtrandomisierten Studien wurden prospektiv und 68 retrospektiv durchgeführt. Eine kontrollierte nichtrandomisierte Studie und 10 nichtkontrollierte Studien waren interventionelle Studien; 79 nichtrandomisierte Studien waren Beobachtungsstudien. Die Teilnehmerzahlen der Studien lagen im Bereich von 6 bis 1282. 8558 der Studienteilnehmer erhielten mindestens 18 042 Anwendungen einer hypertonen Kochsalzlösung, 324 Teilnehmer eine andere HS-Lösung (mindestens 365 Anwendungen).

Zur Therapie des SHT wurden für die vergleichenden Metaanalysen HS vs. Mannitol 12 RCTs mit 464 Patienten (Cottenceau et al., 2011, Du et al., 2017, Francony et al., 2008, Hendoui et al., 2013, Huang and Yang, 2014, Ichai et al., 2009, Jagannatha et al., 2016, Mao et al., 2007, Qin et al., 2018, Sakellaridis et al., 2011, Vialet et al., 2003, Yan et al., 2013) und 16 NCTs mit 941 Patienten identifiziert (Cheng et al., 2018, Colton et al., 2014a, Fletcher et al., 2014, Gallesio et al., 2012, Grimmer and Tesoro, 2014, Kerwin et al., 2009, Larive et al., 2004, Mangat et al., 2015, Mehta et al., 2010, Oddo et al., 2009, Ragsdale et al., 2011, Rosales and Laxamana, 2014, Roumeliotis et al., 2016, Suys et al., 2015, Vats et al., 1999, Ware et al., 2005). Eine quasirandomisierte Studie wurde aufgrund eines zu geringen Anteils an SHT-Patienten (14 von 200) und aufgrund von methodischer Mängel von den Metaanalysen der RCTs ausgeschlossen (Upadhyay et al., 2010). Die Studie erfüllte jedoch die weiter gefassten Einschlusskriterien der gemeinsamen Auswertung von RCTs und NCTs und wurde deshalb hier eingeschlossen.

Im Vergleich HS vs. konventionelle Volumentherapie in der Therapie des SHT wurden 9 RCTs mit 2127 Patienten (Bulger et al., 2010, Cooper et al., 2004, Fisher et al., 1992, Ichai et al., 2013, Mejia-Mantilla et al., 2012, Shackford et al., 1998, Simma et al., 1998, Vassar et al., 1993a, Vassar et al., 1993b) und 10 NCTs mit 5288 Patienten eingeschlossen (Alharfi et al., 2014, Asehnoune et al., 2017, Coritsidis et al., 2015, Dixon et al., 2012, DuBose et al., 2010, Froelich et al., 2009, Lenartova et al., 2007, Mauritz et al., 2007, Qureshi et al., 1999, Tan et al., 2016).

Zusätzlich zu den genannten vergleichenden Metaanalysen wurden Adverse Events der Anwendung von HS in der Therapie des SHT aus 50 nichtkontrollierten Studien extrahiert (Abubaker et al., 2012, Ali et al., 2013, Birmingham et al., 2018, Bouzat et al.,

2014, Brenkert et al., 2013, Bryant et al., 2013, Chapman et al., 2017, Colton et al., 2014b, DeFilippis et al., 2013, Dias et al., 2014, Dillon et al., 2018, Duckworth, 2012, Erdman et al., 2017, Eskandari et al., 2013, Gonda et al., 2013, Haque et al., 2015, Horn et al., 1999, Huang et al., 2006, Jones et al., 2016, Joseph et al., 2014a, Kaplan et al., 2016, Khanna et al., 2000, Koffman et al., 2014, Kurita et al., 2018, Lescot et al., 2006, Li et al., 2015b, Luu et al., 2011, Major et al., 2015, McKinney et al., 2016, Meng et al., 2018, Munar et al., 2000, Paredes-Andrade et al., 2012, Pascual et al., 2008, Pascual et al., 2009, Perez and Figueroa, 2017, Peterson et al., 2000, Peterson and Chesnut, 2011, Piper and Harrigan, 2015, Qureshi et al., 2000, Qureshi et al., 1998, Rallis et al., 2017, Rockswold et al., 2009, Roels et al., 2016, Roquilly et al., 2011, Saw et al., 2014, Schatzmann et al., 1998, Simonowicz et al., 2011, Udy et al., 2010, Webster et al., 2015, Wells et al., 2012).

In die Auswertungen zur Therapie des hämorrhagischen Schocks wurden 10 RCTs an insgesamt 2164 Patienten (Bulger et al., 2011a, Cooper et al., 2004, Ghafari et al., 2008, Han et al., 2015, Jousi et al., 2010, Vassar et al., 1993a, Vassar et al., 1990, Vassar et al., 1993b, Wang et al., 2010, Younes et al., 1992) und 2 NCTs mit 208 Patienten (Duchesne et al., 2012, Holcroft et al., 1987) einbezogen. Eine RCT (Cooper et al., 2004) untersuchte Patienten mit schwerem SHT und systolischem Blutdruck < 100 mmHg. In 2 weiteren RCTs über traumatisch hämorrhagischen Schock (Vassar et al., 1993a, Vassar et al., 1993b) wurden Ergebnisse für eine Subgruppe von Patienten mit SHT berichtet. Diese 3 RCTs wurden sowohl in den Metaanalysen zum hämorrhagischen Schock als auch zum SHT ausgewertet.

In der einzigen nichtkontrollierten Studie mit 9 Patienten im hämorrhagischen Schock wurden keine Adverse Events berichtet (Pascual et al., 2009). Auf eine Analyse der Adverse Events wurde in dieser Patientengruppe deshalb verzichtet.

Es wurden 19 weitere kontrollierte Studien (7 RCTs mit 372 Patienten, 12 NCTs mit 1337 Patienten), in denen die Wirkung von HS in der Therapie des SHT untersucht wurde, identifiziert. Die Daten waren zu inhomogen, um Metaanalysen durchzuführen. Die Ergebnisse wurden deshalb in deskriptiver Art dargestellt. In vier der Studien werden hypertone NaCl-Lösungen unterschiedlicher Konzentrationen (Carter and Human, 2017, Corry et al., 2014, Joseph et al., 2014b, Scott et al., 2015), in zwei weiteren Studien wurde die Bolus-Applikation mit der kontinuierlichen Infusion verglichen (Maguigan et al., 2017, Taylor et al., 2011). Eine Studie verglich die Therapieschemata

der körperrgewichtsadaptierten vs. der fixen Dosierung der gleichen HS-Lösung (Busey et al., 2014). Jafari et al. (2018) verglichen in einer RCT jeweils eine kontinuierliche HS-Infusion mit und ohne Furosemid-Begleittherapie miteinander. In einer RCT wurden die ICP-senkenden Wirkungen isoosmolarer Dosierungen hypertoner NaCl- und hypertoner Natriumbikarbonatlösung verglichen (Bourdeaux and Brown, 2011), in einer prospektiven NCT die ICP-senkenden Eigenschaften von HS vs. Fentanyl vs. Pentobarbital (Shein et al., 2016). Eine pädiatrische RCT untersuchte die Wirkung von intraoperativ infundierter hypertoner NaCl- vs. hypertoner Natriumlaktatlösung auf das neurokognitive Ergebnis nach leichtem SHT (Bisri et al., 2016), eine weitere pädiatrische RCT die Wirkung von HS vs. NS auf schmerzlindernde Eigenschaften nach leichtem SHT (Lumba-Brown et al., 2014). In der retrospektiven Untersuchung von Stulce et al. (2016) wurden jeweils eine Kohorte pädiatrischer Patienten mit schwerem SHT vor und nach Änderung des klinikinternen Therapieprotokolls (von 5 mL/kg KG auf 10 mL/kg KG 3 % NaCl bei ICP-Episoden) auf eine Hypervolämie untersucht. In der retrospektiven NCT von May et al. (2017) wurden Patienten, die einen Therapiewechsel von HS auf Acetat-balancierte HS-Lösung erfahren haben, mit HS-therapierten Patienten ohne Wechsel verglichen. Searcy et al. (2018) verglichen retrospektiv die Wirkung einer HS-Bolusinfusion in einer normonatriämen und hypernatriämen Ausgangssituation. In einer retrospektiven NCT wurde das neurologische Outcome von Patienten, die eine hohe und eine geringe kumulative Natriummenge erhalten haben, verglichen (Dunham et al., 2018). In einer weiteren retrospektiven Untersuchung wurden die zentralvenöse und die intraossäre Infusion einer 23,4 %-NaCl-Lösung verglichen (Wang et al., 2018). Zwei RCTs verglichen hypertone Kristalloide mit Mannitol an Patienten mit mittelschwerem SHT, weshalb sie nicht in die Metaanalysen zum schweren SHT einfließen und hier aufgeführt sind: In der Studie von Ahmad and Hanna (2014) wurden intraoperativ die relaxierenden Eigenschaften auf das Hirngewebe einer hypertonen Natriumlaktat-Lösung mit Mannitol verglichen, in der Studie von Wang et al. (2017) Wirkungen auf die Blutgerinnung von Intensivpatienten ohne ICP-Monitoring, die jeweils nach einem festen Zeitplan mit HS oder Mannitol therapiert wurden.

Setting

106 der eingeschlossenen Studien fanden auf einer Intensivstation statt, 8 in einem präklinischen Setting, 9 in einer Notaufnahme und 3 intraoperativ.

Im Vergleich HS vs. Mannitol bei schwerem SHT waren alle 29 Studien im Intensivstations-Setting.

In den Auswertungen HS vs. konventionelle Volumentherapie zur Therapie des SHT wurden 14 Studien auf Intensivstationen (Alharfi et al., 2014, Asehnoune et al., 2017, Coritsidis et al., 2015, Dixon et al., 2012, DuBose et al., 2010, Fisher et al., 1992, Froelich et al., 2009, Ichai et al., 2013, Mauritz et al., 2007, Mejia-Mantilla et al., 2012, Qureshi et al., 1999, Shackford et al., 1998, Simma et al., 1998, Tan et al., 2016) und 5 präklinisch durchgeführt (Bulger et al., 2010, Cooper et al., 2004, Lenartova et al., 2007, Vassar et al., 1993a, Vassar et al., 1993b).

Von den Studien zum hämorrhagischen Schock wurden 5 präklinisch durchgeführt (Bulger et al., 2011a, Cooper et al., 2004, Jousi et al., 2010, Vassar et al., 1993a, Vassar et al., 1993b), 5 in einer Notaufnahme (Ghafari et al., 2008, Han et al., 2015, Vassar et al., 1990, Wang et al., 2010, Younes et al., 1992), eine auf einer Intensivstation (Duchesne et al., 2012) und eine im OP-Setting (Holcroft et al., 1987).

Teilnehmer

99 Studien sind an 10 933 Erwachsenen, 27 Studien an 4394 Kindern durchgeführt worden. Das mittlere Alter aller ausgewerteten erwachsenen Patienten war 41,5 Jahre. Das Durchschnittsalter in den jeweiligen Studien lag im Bereich von 26,0 bis 68,0. Das Durchschnittsalter aller eingeschlossenen Kinder war 7,6 Jahre. Die Mittelwerte in den pädiatrischen Studien waren im Bereich von 44 Monaten bis 14,0 Jahre. Der jüngste Patient, der 3 % HS erhalten hat, war einen Monat (Brenkert et al., 2013), der jüngste mit 23,4 % HS zwei Monate alt (Birmingham et al., 2018). Alle pädiatrischen Studien waren zur Behandlung des SHT, keine zur Therapie des hämorrhagischen Schocks.

Mit 71 % war die Mehrheit der ausgewerteten Teilnehmer männlich. Der Anteil männlichen Geschlechts lag in den einzelnen Studien im Bereich von 45 bis 92 %.

Die GCS-Werte in den SHT-Studien (jeweils Median bzw. Mittelwert) lagen im Bereich von 3 bis 13. Die für die Metaanalysen verwendeten Studien beschrieben GCS-Werte von 3 bis 12. Einschlusskriterium war hier bei allen Studien entweder ein schweres SHT oder mittelschweres bis schweres SHT. Die Patienten hatten ISS-Werte von 16 bis 43, die Kopfkategorie der AIS war im Bereich von 2,1 bis 5.

In den Studien zum hämorrhagischen Schock waren die GCS-Werte 4 bis 15. Die Verletzungsschwere unter den Studien war vergleichbar. ISS-Werte lagen im Bereich von 13 bis 38 und RTS-Werte von 4 bis 11. Der systolische Blutdruck lag zwischen 54 und 119 mmHg. Eine Studie (Duchesne et al., 2012) wurde auf einer Intensivstation nach Kreislaufstabilisierung im OP durchgeführt. Alle anderen Studien wurden an kreislaufinstabilen Patienten mit arterieller Hypotonie durchgeführt (systolischer Blutdruck 54–105 mmHg).

36 Studien dieser Arbeit haben neben den Patienten mit SHT und traumatisch hämorrhagischen Schock auch Teilnehmer mit anderen Diagnosen eingeschlossen. Dies waren insgesamt 1813 Patienten (11,8 % aller Patienten in dieser Arbeit).

In 24 SHT-Studien waren 610 Patienten mit einer intrazerebralen Blutung, 301 Patienten mit einer Subarachnoidalblutung, 192 Patienten mit einer Infektion des zentralen Nervensystems, 348 mit einem ischämischen Schlaganfall, 24 mit einer intrakraniellen Neoplasie, 18 mit einer diabetischen Ketoazidose, 12 mit einem postoperativen Hirnödem, 12 mit einer endokrinen Störung, 9 mit Hyponatriämie, 8 mit einem intrakraniellen Hämatom, 5 mit einer metabolischen Enzephalopathie, 3 nach Herzstillstand, 2 mit einer Basilaristhrombose, ein Patient mit Hydrozephalus und 268 weitere ohne Nennung der Diagnose (Brenkert et al., 2013, Bryant et al., 2013, Carter and Human, 2017, Corry et al., 2014, Erdman et al., 2017, Fletcher et al., 2014, Francony et al., 2008, Froelich et al., 2009, Gonda et al., 2013, Horn et al., 1999, Jones et al., 2016, Kaplan et al., 2016, Larive et al., 2004, McKinney et al., 2016, Meng et al., 2018, Perez and Figueroa, 2017, Qureshi et al., 2000, Qureshi et al., 1998, Roels et al., 2016, Schatzmann et al., 1998, Suys et al., 2015, Upadhyay et al., 2010, Vats et al., 1999, Wang et al., 2018). 9 weitere Studien haben neurochirurgische Intensivpatienten mit erhöhtem ICP eingeschlossen, ohne diese nach Diagnosen aufzuschlüsseln (Abubaker et al., 2012, DeFilippis et al., 2013, Dillon et al., 2018, Grimmer and Tesoro, 2014, Koffman et al., 2014, Li et al., 2015b, May et al., 2017, Rosales and Laxamana, 2014, Searcy et al., 2018).

In den Studien zum hämorrhagischen Schock waren 2 Studien, die 52 Nicht-Trauma-Patienten eingeschlossen haben, darunter 51 Patienten mit gastrointestinaler Blutung und ein Patient mit einem spontanen Hämatothorax (Ghafari et al., 2008, Younes et al., 1992).

In den Metaanalysen der RCTs hatten im Vergleich 1 HS vs. Mannitol in der Therapie des SHT 3 von 464 Patienten (0,6 %) eine andere Diagnose als SHT (2 intrakranielle Hämorrhagie, ein ischämischer Schlaganfall), im Vergleich 3 HS vs. konventionelle Volumentherapie in der Therapie des hämorrhagischen Schocks 52 von 2164 Patienten (2,4 %). In den Metaanalysen zum Vergleich 2 HS vs. konventionelle Volumentherapie in der Therapie des SHT waren keine Patienten mit anderen Diagnosen.

Interventionen

Es wurden NaCl-Lösungen mit Konzentrationen von 3 % bis 30 % verwendet, hypertone Laktat-balancierte (HSL) und hypertone Acetat-balancierte Kristalloidlösungen (HSAc) sowie hypertone Lösungen, die Bikarbonat enthielten. Die am häufigsten verwendeten Lösungen waren als Bolus appliziert 7,5 %, 3 % und 23,4 % NaCl, als kontinuierliche Infusion 3 % NaCl. Bei Kindern wurde vorwiegend 3 % NaCl verwendet (sowohl als Bolus- als auch als kontinuierliche Infusion), in 3 pädiatrischen Studien wurde 23,4 % NaCl (als Bolus von 0,5 mL/kg KG in zwei Studien) appliziert (Birmingham et al., 2018, Piper and Harrigan, 2015, Scott et al., 2015), in einer pädiatrischen Studie 7,5 % NaCl als Bolus von bis zu 5 mL/kg KG (Rallis et al., 2017).

Zur Therapie des SHT wurden sowohl Bolusinfusionen als auch kontinuierliche Infusionen verwendet. In der Therapie des hämorrhagischen Schocks wurde in nur einer Studie (Duchesne et al., 2012) eine kontinuierliche HS-Infusion (50 mL/h 3 % NaCl über 2 Tage nach intraoperativer Blutungskontrolle) verwendet. Alle übrigen Studien untersuchten die Applikation eines HS-Bolus.

Die häufigste Indikation für die Infusion einer HS-Lösung war erhöhter ICP (53 Studien, alle Bolus-Applikation). Die ICP-Grenzen und Dauer der Episoden waren verschieden: In 14 Studien wurde 20 mmHg über 5 min als Indikation festgelegt (Abubaker et al., 2012, Alharfi et al., 2014, Bourdeaux and Brown, 2011, Cheng et al., 2018, Colton et al., 2014a, Colton et al., 2014b, Huang and Yang, 2014, Kerwin et al., 2009, Major et al., 2015, Mao et al., 2007, Piper and Harrigan, 2015, Sakellaridis et al., 2011, Shein et al., 2016, Ware et al., 2005), in 8 weiteren 20 mmHg mit 10–20 min Dauer (Carter and Human, 2017, Dias et al., 2014, Francony et al., 2008, Jagannatha et al., 2016, Lescot et al., 2006, Paredes-Andrade et al., 2012, Rallis et al., 2017, Rockswold et al., 2009), in 4 Studien 20 mmHg ohne definierte Dauer (Du et al., 2017, Huang et al., 2006, Pascual et al., 2008, Saw et al., 2014). Weitere Grenzwerte waren 25 mmHg über 0–15 min in 6 Studien (Horn et al., 1999, Ichai et al., 2009, Schatzmann et al., 1998,

Suys et al., 2015, Vialet et al., 2003, Yan et al., 2013), 15 mmHg über 0–30 min in 5 Studien (Cottenceau et al., 2011, Fisher et al., 1992, Munar et al., 2000, Oddo et al., 2009, Qin et al., 2018) und 30 mmHg über 30 min in einer Studie (Eskandari et al., 2013). In einer RCT (Upadhyay et al., 2010) wurde die Indikation nach klinischen Zeichen gestellt, da keine ICP-Messung verfügbar war. In einer retrospektiven Studie wurde bei Patienten ohne ICP-Monitoring eine HS-Bolusinfusion bei cCT-morphologischen Hirndruckzeichen appliziert (Wang et al., 2018). In der retrospektiven Studie von McKinney et al. (2016) wurde die Therapie bei pädiatrischen Patienten mit mittelschwerem SHT ohne ICP-Monitoring bei einem Anstieg der zentralvenösen Sauerstoffsättigung initiiert, ausgehend davon, dass ein ICP-Anstieg ursächlich ist.

In 26 Studien war die Therapiestrategie, einen definierten Serum-Natriumspiegel zu erreichen (alle 26 SHT-Studien, davon 25 Studien kontinuierliche Applikation und eine Studie HS-Bolus). Angestrebte Bereiche waren hier 145–155 mmol/L (11 Studien: Ali et al., 2013, Coritsidis et al., 2015, Kaplan et al., 2016, Larive et al., 2004, Li et al., 2015b, Perez and Figueroa, 2017, Qureshi et al., 2000, Qureshi et al., 1998, Qureshi et al., 1999, Udy et al., 2010, Wells et al., 2012), 145–150 mmol/L (2 Studien: Haque et al., 2015, Simma et al., 1998), 140–145 mmol/L (Froelich et al., 2009), 140–150 mmol/L (Rockswold et al., 2009) und >150 mmol/L (2 Studien: Maguigan et al., 2017, Peterson and Chesnut, 2011). In 3 Studien wurde der Natrium-Zielbereich individuell vom behandelnden Arzt vorgegeben (Asehnoune et al., 2017, Chapman et al., 2017, Dunham et al., 2018). In 4 Studien wurde bei jeder Episode erhöhten ICPs der Natrium-Zielwert erhöht, hierbei wurde in der Studie von Peterson et al. (2000) ein Maximum von 175 mmol/L definiert. In den übrigen 3 Studien wurden keine Maximalwerte festgelegt und Werte bis 190 mmol/L erreicht (Gonda et al., 2013, Khanna et al., 2000, Roquilly et al., 2011).

HS unmittelbar nach dem Trauma infundiert wurde in 13 Studien untersucht, darunter 3 SHT-Studien (Bulger et al., 2010, DuBose et al., 2010, Lumba-Brown et al., 2014), 7 Studien zum hämorrhagischen Schock (Bulger et al., 2011a, Ghafari et al., 2008, Han et al., 2015, Jousi et al., 2010, Vassar et al., 1990, Wang et al., 2010, Younes et al., 1992) und 3 Studien, die sowohl in den SHT- als auch in den Schock-Metaanalysen eingeschlossen wurden (Cooper et al., 2004, Vassar et al., 1993a, Vassar et al., 1993b). In 6 der 13 Studien wurde HS präklinisch infundiert, in den übrigen 7 nach Krankenhausaufnahme (Notaufnahme oder innerhalb der ersten Stunde auf einer Intensivstation).

Ein Therapieregime basierend auf einem festen Zeitschema wurde in 3 SHT-Studien angewandt. In einer dreiarmligen RCT (Hendoui et al., 2013) wurden die kontinuierliche HS-Infusion, ein HS-Bolus alle 6 h und ein Mannitol-Bolus alle 6 h verglichen, da keine Möglichkeit zur ICP-Messung bestand. In der RCT von Wang et al. (2017) wurden Intensivpatienten mit mittelschwerem SHT ohne ICP-Monitoring randomisiert, alle 8 h HS oder alle 6 h Mannitol zu erhalten. In einer weiteren dreiarmligen retrospektiven Analyse wurden Gruppen, die entweder nur HS, nur Mannitol oder HS und Mannitol in alternierender Reihenfolge nach einem nicht berichteten Zeitschema erhalten haben (Grimmer and Tesoro, 2014).

In 8 nichtrandomisierten SHT-Studien wurde HS zur Kontrolle erhöhten ICPs bei Patienten verwendet, die auf Mannitol therapierefraktär waren. Davon waren 2 im Vergleich HS vs. Mannitol (Oddo et al., 2009, Ware et al., 2005), eine im Vergleich HS vs. konventionelle Volumentherapie (Alharfi et al., 2014) und 5 ohne Kontrollgruppe (Horn et al., 1999, Huang et al., 2006, Khanna et al., 2000, Rallis et al., 2017, Schatzmann et al., 1998). In einer weiteren NCT im Vergleich HS vs. Mannitol wurden Ergebnisse einer Subgruppe von mannitolrefraktären Patienten berichtet, die HS zur ICP-Kontrolle erhalten hatten (Gallesio et al., 2012).

Weitere Therapieziele waren die Relaxierung des Hirngewebes (Ahmad and Hanna, 2014) und die Verbesserung kognitiver Funktionen nach einem leichten SHT (Bisri et al., 2016) durch jeweils einen einmaligen, intraoperativen Bolus. Weitere Therapieschemata waren die Infusion intraoperativ bei einem systolischen Blutdruck < 70 mmHg (Holcroft et al., 1987), bei jeglicher hämodynamischen Instabilität (Shackford et al., 1998) sowie die konstante Infusion während des Transports (Luu et al., 2011), über 3 Stunden (Bouzat et al., 2014), über 2 Tage (Ichai et al., 2013) und über 3 Tage (Jafari et al., 2018, Mejia-Mantilla et al., 2012).

Eine Übersicht über Zusammensetzung, Osmolarität, Häufigkeit und Art der Anwendung der verwendeten HS-Lösungen ist in Tabelle 10 für Bolusinfusionen und in Tabelle 11 für kontinuierliche Infusionen dargestellt.

Tabelle 10 Hypertonic Saline - als Bolus applizierte Infusionslösungen

HS-Lösung	Zusammen- setzung ^a	N	Applikationen	Volumen	Dauer
3% NaCl	Na ⁺ : 513 Cl ⁻ : 513 1027 mOsm/L	1662 (E: 821/K: 841) S: 30	3802 (Z: 266/ P: 721/ i. o.: 1)	E: 250 mL (250–500) K: 5 mL/kg (1–10)	3–120 min
4,5% NaCl	Na ⁺ : 770 Cl ⁻ : 770 1540 mOsm/L	15 (E: 15/K: 0) S: 1	15 (n. a./n. a.)	E: 500 mL K: -	n. a.
5% NaCl	Na ⁺ : 856 Cl ⁻ : 856 1711 mOsm/L	339 (E: 339/K: 0) S: 7	500 (Z: 54/P: 425)	E: 250 mL (100–500) K: -	10–60 min
6% NaCl	Na ⁺ : 1027 Cl ⁻ : 1027 2053 mOsm/L	15 (E: 15/K: 0) S: 1	15 (Z: n. a./ P: n. a.)	E: 500 mL K: -	n. a.
7,5% NaCl^a	Na ⁺ : 1283 Cl ⁻ : 1283 2567 mOsm/L	1267 (E: 1238/K: 29) S: 22	1506 (Z: 180/ P: 898)	E: 250 mL (100–500) K: 5 mL/kg	1–60 min
10% NaCl	Na ⁺ : 1711 Cl ⁻ : 1711 3422 mOsm/L	6 (E: 6/K: 0) S: 1	42 (Z: n. a./ P: n. a.)	E: 100 mL K: -	5 min
15% NaCl^b	Na ⁺ : 2567 Cl ⁻ : 2567 5133 mOsm/L	73 (E: 73/K: 0) S: 3	275 Z: 275 P: 0	E: 30 mL (30–40) K: -	1–20 min
20% NaCl	Na ⁺ : 3422 Cl ⁻ : 3422 6845 mOsm/L	72 (E: 72/K: 0) S: 4	160 (Z: 14/P: n. a.)	E: 35 mL (10–40) K: -	20–30 min
23,4% NaCl^c	Na ⁺ : 4004 Cl ⁻ : 4004 8008 mOsm/L	563 (E: 476/K: 87) S: 20	1568 (Z: 1096/ P: n. a./ i. o.: 38)	E: 30 mL (30–60) K: 0,5 mL/kg	2–15 min
30% NaCl	Na ⁺ : 5133 Cl ⁻ : 5133 10266 mOsm/L	15 (E: 15/K: 0) S: 1	22 (Z: 22/ P: n. a.)	E: 10 mL K: -	10 min
NaCl, Konzentration n. a.	Na ⁺ : n. a. Cl ⁻ : n. a. Osm: n. a.	2128 (E: 627/ K: 1501) S: 10	2545 (Z: n. a./ P: n. a.)	E: n. a. K: n. a.	n. a.
8,4% Na-Bikarbonat	Na ⁺ : 1000 HCO ₃ ⁻ : 1000 2000 mOsm/L	10 (E: 10/K: 0) S: 1	10 (Z: 10/P: 0)	E: 85 mL K: -	30 min
Na-Laktat	Na ⁺ : 504 K ⁺ : 4,02 Ca ⁺ : 1,36 Cl ⁻ : 6,74 Laktat: 504 1020 mOsm/L	76 (E: 76/K: 0) S: 3	90 (Z: n. a./ P: 30)	E: 1,5 mL/kg (1,5–2,5) K: -	15 min

HS-Lösung	Zusammensetzung ^a	N	Applikationen	Volumen	Dauer
Na-Laktat	Na ⁺ : 250 K ⁺ : 4 Ca ⁺ : 3 CL ⁻ : 180 Laktat: 77 514 mOsm/L	18 (E: 18/K: 0) S: 1	n. a. (Z: n. a./ P: n. a.)	E: n. a. K: -	n. a.
Na-Laktat	n. a.	18 (E: 18/K: 0) S: 1	18 (Z: n. a./ P: n. a.)	E: n. a. K: -	n. a.
3% Na-Acetat^d	Na ⁺ : 427 K ⁺ : 40 CL ⁻ : 427 Acetat: 427 1321 mOsm/L	10 (E: 10/K: 0) S: 1	10 (Z: n. a./ P: n. a.)	E: 500 mL (250–500) K: -	n. a.

Als Bolus applizierte HS-Lösungen mit Zusammensetzung nach Elektrolyten (Angaben in mmol/L) und theoretischer Osmolarität (in mOsm/L); N: Anzahl der Teilnehmer, die die jeweilige HS-Lösung erhalten haben und Anzahl der Studien; Applikationen nach Venenzugang (Differenz resultiert aus fehlender Angabe des Venenzugangs); Volumen einer Einzeltherapie, Modus (Streuweite); Dauer eines einzelnen Infusionsbolus.

E – Erwachsene; HS – Hypertonic Saline; i. o. – intraossär; K – Kinder; n. a. – nicht angegeben; P – peripherer Venenzugang; S – Studien; Z – zentraler Venenkatheter.

^a in jeweils einer Studie 7,2 % NaCl und 7,45 % NaCl verwendet; ^b in einer Studie 14,6 % NaCl verwendet; ^c in einer Studie 23,0 % NaCl verwendet; ^d 2 Patienten mit Hybernatriämie haben 2 % Na-Acetat erhalten.

Tabelle 11 **Hypertonic Saline - kontinuierlich infundierte Infusionslösungen**

HS-Lösung	Zusammen- setzung	N	Dosierungen	Infusions- geschwindigkeit	Dauer
1,5% NaCl	Na ⁺ : 257 Cl ⁻ : 257 597 mOsm/L	n. a. (E: n. a./ K: 0) S: 1	Z: n. a. P: n. a.	E: n. a. K: -	n. a.
3% NaCl	Na ⁺ : 513 Cl ⁻ : 513 1027 mOsm/L	1894 (E: 1627/ K: 267) S: 30	Z: 395 P: 562	E: 0,5–1,5 mL/kg/h K: 1–5 mL/kg/h	3,1 d (12 h–13 d)
5% NaCl	Na ⁺ : 856 Cl ⁻ : 856 1711 mOsm/L	55 (E: 55/K: 0) S: 2	Z: 55 P: 0	E: 500 mL/24h K: -	3 d
20% NaCl	Na ⁺ : 3422 Cl ⁻ : 3422 6847 mOsm/L	193 (E: 193/K: 0) S: 2	Z: n. a. P: n. a.	E: n. a. K: -	8 d
NaCl, Konzentration n. a.	Na ⁺ : n. a. Cl ⁻ : n. a. Osm: n. a.	2391 (E: 911/ K: 1480) S: 7	Z: 167 P: n. a.	E: n. a. K: n. a.	n. a.
3% Na-Acetat^a	Na ⁺ : 427 K ⁺ : 40 CL ⁻ : 427 Acetat: 427 1321 mOsm/L	96 (E: 96/K: 0) S: 5	Z: 57 P: n. a.	E: 75–100 mL/h K: -	3,1 d (1-17 d)
Na-Laktat	Na ⁺ : 504 K ⁺ : 4,02 Ca ⁺ : 1,36 CL ⁻ : 6,74 Laktat: 504 1020 mOsm/L	30 (E: 30/K: 0) S: 1	Z: n. a. P: n. a.	E: 0,5 mL/kg/h K: -	2 d
Na-Laktat	Na ⁺ : 1000 Laktat: 1000 1000 mOsm/L	15 (E: 15/K: 0) S: 1	Z: 15 P: 0	E: 30–40 μmol/kg /min K: -	3 h
Na-Bikarbonat	Na ⁺ : 268 K ⁺ : 4 Cl ⁻ : 218 HCO ₃ ⁻ : 54 598 mOsm/L ^b	15 (E: 0/K: 15) S: 1	Z: 15 P: 0	E: - K: n. a. (maximal 1200 mL/m ² KOF/3d)	3 d

Kontinuierlich infundierte HS-Lösungen mit Zusammensetzung nach Elektrolyten (Angaben in mmol/L) und theoretischer Osmolarität (in mOsm/L); N: Anzahl der Teilnehmer, die die jeweilige HS-Lösung erhalten haben und Anzahl der Studien; Applikationen nach Venenzugang (Differenz zu Teilnehmer resultiert aus fehlender Angabe des Venenzugangs); Infusionsgeschwindigkeit, Streuweite; Dauer der HS-Therapie, nach Teilnehmern gewichteter Mittelwert (Streuweite).

E – Erwachsene; HS – Hypertonic Saline; K – Kinder; KOF – Körperoberfläche; n. a. – nicht angegeben; P – peripherer Venenzugang; S – Studien; Z – zentraler Venenkatheter.

^a Patienten mit Hyponatriämie haben 2 % Na-Acetat erhalten (Anzahl n. a.); ^b errechnete theoretische Osmolarität aus den angegebenen Elektrolyten 544 mOsm/L, es ist unklar, ob weitere Elektrolyte enthalten sind.

Outcomes

Von 57 RCTs und NCTs, die für den Einschluss in die quantitativen Metaanalysen geeignet waren, gingen 55 Studien in die Metaanalysen ein, da sie mindestens einen untersuchten Endpunkt berichteten. Die 2 NCTs im Vergleich 2 „HS vs. konventionelle Volumentherapie bei SHT“, die nicht in die Metaanalysen eingingen (Alharfi et al., 2014, Dixon et al., 2012), analysierten primär Adverse Events. Ihre Daten gehen dementsprechend in die deskriptive Analyse der Adverse Events ein.

3.1.3 Ausgeschlossene Studien

Keine klinische Studie, die HS bei SHT oder traumatisch hämorrhagischem Schock untersuchte, wurde aus der systematischen Übersichtsarbeit ausgeschlossen. Studien, die nicht für die quantitativen Metaanalysen geeignet waren, wurden in die deskriptive Übersicht sowie die Analyse der Adverse Events eingeschlossen.

3.2 Bewertung des Biasrisikos der eingeschlossenen Studien

Das Biasrisiko wurde für jede Kategorie einzeln festgelegt und mit Zitaten aus den Volltexten belegt und durch eigene Kommentare ergänzt (Anhang, Tabellen 18–53). Eine grafische Darstellung ist in Abbildung 2 für die Studien zum SHT und in Abbildung 4 für die Studien zum hämorrhagischen Schock zu sehen. Übersichtsgrafiken der prozentualen Verteilung der RoB-Bewertungen in den einzelnen Kategorien sind für die Studien zum SHT in Abbildung 3 und zum hämorrhagischen Schock in Abbildung 5 dargestellt.

3.2.1 Schädel-Hirn-Trauma: randomisierte kontrollierte Studien

In den Studien zum SHT Risiko wurden 8 der insgesamt 25 Studien in mehr als einer Bias-Kategorie mit „hohem RoB“ bewertet und somit auch insgesamt als hoch risikobehaftet für Bias eingeschätzt. 6 verglichen HS vs. Mannitol (Cottenceau et al., 2011, Du et al., 2017, Hendoui et al., 2013, Huang and Yang, 2014, Mao et al., 2007, Upadhyay et al., 2010), eine verglich eine mit Laktat balancierte HS-Lösung vs. RL (Shackford et al., 1998), und eine RCT verglich eine kontinuierliche HS-Infusion mit und ohne eine Furosemid-Begleittherapie gegeneinander (Jafari et al., 2018).

Gruppenzuweisung (Allocation)

Eine adäquate Methode der Randomisierung durch computergenerierte Zufallszahlen oder Zufallstabellen wurde von über der Hälfte der Studien beschrieben. 10 weitere

Studien waren als „randomized“ gekennzeichnet und wurden mit „unklarem RoB“ bewertet, da die Methode der Randomisierung nicht beschrieben wurde.

Die Gruppenzuteilung (allocation concealment) wurde in 5 Studien durch identische, nummerierte Infusionsbehälter und in 3 Studien durch versiegelte, blickdichte Umschläge vorgenommen und somit als verdeckt und unvorhersehbar gewertet. 3 Studien (Cottenceau et al., 2011, Francony et al., 2008, Ichai et al., 2009) beschreiben eine Therapiezuweisung durch versiegelte Umschläge. Hier wurde trotz Fehlen eines Hinweises auf blickdichte Umschläge angenommen, dass die randomisierte Therapie nicht vor Öffnen des Umschlages erkannt werden konnte und ebenfalls mit „geringem RoB“ bewertet. In der Studie von Simma et al. (1998) wurden die Teilnehmer zuerst in die Studie eingeschlossen und erst danach wurde die Randomisierung durch einen unabhängigen Untersucher vorgenommen, so dass hier eine Verzerrung durch die Gruppenzuweisung unwahrscheinlich ist (geringes RoB). In 15 Studien wird keine Methode der Therapiezuweisung beschrieben (unklares RoB).

In der Studie von Upadhyay et al. (2010) wurde die Einteilung in die Therapiearme anhand des Wochentags der Vorstellung in der Notaufnahme vorgenommen. Dies entspricht keiner zufälligen Verteilung und eine verdeckte Gruppenzuweisung konnte nicht gewährleistet werden. In der Studie von Huang and Yang (2014) wurde die Entscheidung zwischen HS und Mannitol für die erste Episode mit erhöhtem ICP zufallsbedingt getroffen. Jede weitere Episode wurde dann abwechselnd mit jeweils dem anderen Medikament therapiert. Durch die unterschiedlichen Volumina von HS und Mannitol war eine verdeckte Gruppenzuweisung hier nicht möglich (in beiden Studien jeweils „hohes RoB“).

Verblindung (Blinding)

11 der 29 Studien wurden verblindet durchgeführt. In 9 Studien wurde eine doppelblinde Vorgehensweise beschrieben. In einer Studie, in der HS mit und ohne Zusatz von Laktat an Patienten mit leichtem SHT miteinander verglichen wurden (Bisri et al., 2016), waren nur die Patienten verblindet.

In 18 Studien wurde keine Verblindung durchgeführt, darunter alle 13 Studien, die HS vs. Mannitol in der Therapie des schweren SHT verglichen. Eine Verblindung des Personals war aus folgenden Gründen nicht möglich: In 10 Studien wurden unterschiedliche Volumina von HS und Mannitol gewählt, eine Studie gab die metabolischen Effekte

an, die sich in Serumkontrollen abzeichnen, in einer weiteren Studie wurde beschrieben, dass Mannitol optisch erkennbar auskristallisieren kann.

Im Vergleich HS vs. konventionelle Volumentherapie sind 8 der eingeschlossenen Studien verblindet (geringes RoB) und 2 Studien unverblindet durchgeführt worden (hohes RoB). In der Studie von Simma et al. (1998) war der Grund für die fehlende Verblindung, dass die Therapie in der HS-Gruppe nach einem Ziel-Serum-Natrium titriert wurde. Shackford et al. (1998) gaben keinen Grund für die fehlende Verblindung an.

Alle Studien wurden mit „geringem RoB“ für die Verblindung bei der Endpunkterhebung objektiver Outcomes bewertet. In 8 Studien wurde beschrieben, dass die Verblindung des Personals bis zum Studienende aufrechterhalten wurde. In 6 Studien wurden die Outcomes von einem Interviewer durchgeführt, welcher in die Therapie nicht involviert war. In den übrigen 13 Studien konnte angenommen werden, dass das unverblindete Erheben objektiver Endpunkte nicht zu einer Verzerrung der Ergebnisse führt.

Subjektive Daten in Form des funktionellen Outcomes, gemessen auf der GOS oder GOSE wurde in 6 Studien im Vergleich HS vs. Mannitol und 4 Studien im Vergleich HS vs. konventionelle Volumentherapie erhoben. Die Erhebung durch einen Telefoninterviewer ohne Kenntnis der Therapiegruppe wurde in allen 4 HS vs. konventionelle Volumentherapie-Studien (Bulger et al., 2010, Cooper et al., 2004, Ichai et al., 2013, Vassar et al., 1993a) und in 2 der HS vs. Mannitol-Studien beschrieben (Ichai et al., 2009, Vialet et al., 2003). In 3 Studien wurde das funktionelle Outcome unverblindet erhoben (hohes RoB) (Cottenceau et al., 2011, Du et al., 2017, Qin et al., 2018). In der Arbeit von Jagannatha et al. (2016) war hierzu keine Aussage angegeben (unklares RoB).

Fehlende Daten (Incomplete outcome data)

Für Kurzzeit-Outcomes (short-term outcomes) wurden 25 Studien mit “geringem RoB” bewertet. In 19 Studien wurde beschrieben, dass alle Daten erhoben wurden und keine Patienten ausschieden. Für 6 weitere wurde „geringem RoB“ für Kurzzeit-Outcomes angenommen, da hier für die Langzeit-Outcomes (long-term outcomes) Methoden beschrieben und diese als adäquat bewertet wurden (Bulger et al., 2010, Cooper et al., 2004, Shackford et al., 1998, Vassar et al., 1993a, Vassar et al., 1993b, Ichai et al., 2009, Wang et al., 2017).

Langzeit-Outcomes wurden in 17 Studien erhoben. Dabei konnten 8 Studien alle eingeschlossenen Patienten über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum (Follow-up) weiterverfolgen (Bisri et al., 2016, Cottenceau et al., 2011, Du et al., 2017, Ichai et al., 2013, Jagannatha et al., 2016, Qin et al., 2018, Simma et al., 1998, Vialet et al., 2003). 5 weitere Studien wurden mit „geringem RoB“ bewertet, da die Drop-outs mit den jeweiligen Gründen für ihr Ausscheiden beschrieben wurden, die Gründe den vorher definierten Ausschlusskriterien entsprachen, die fehlenden Daten insgesamt gering und über Therapie- und Kontrollgruppen gleichmäßig verteilt waren (Bulger et al., 2010, Cooper et al., 2004, Vassar et al., 1993a, Vassar et al., 1993b, Ichai et al., 2009). Davon wurden in 3 Studien zusätzlich geeignete statistische Methoden beschrieben, um mit Drop-outs umzugehen, wie Intent-to-treat-Analysen und Hot-Deck-Imputationen (Bulger et al., 2010, Cooper et al., 2004, Vassar et al., 1993b). Für 12 Studien wurden keine Langzeitoutcomes erhoben. Sie wurden deswegen mit „geringem RoB“ in dieser Domäne bewertet.

Zwei Studien lagen nur als Konferenzabstract vor. Es waren keine Informationen gegeben, um eine Risikoabschätzung vorzunehmen (Mejia-Mantilla et al., 2012, Scott et al., 2015).

Mit „hohem RoB“ wurden 4 Studien bewertet: In der Studie von Hendoui et al. (2013) lagen hierfür mehrere Gründe vor (Anhang, Tabelle 30), unter anderem wurde in der Mannitol-Gruppe ein Patient ausgeschlossen, weil er verstorben ist, was eine Verzerrung zu Gunsten der HS-Gruppe wahrscheinlich macht. Bei Jafari et al. (2018) haben 6 ungleich verteilte Patienten ohne Angabe von Gründen die zugewiesene Therapie nicht erhalten. In der Studie von Huang and Yang (2014) konnte mit Mannitol bei 2 Patienten der ICP nicht kontrolliert werden, worauf diese HS erhielten und in die HS-Gruppe eingeschlossen wurden. Dies macht eine Verzerrung in Richtung einer Unterschätzung der HS-Wirkung möglich, da diese 2 Patienten mutmaßlich schwerwiegendere Verletzungen erlitten als die übrige Stichprobe. In der Studie von Upadhyay et al. (2010) wurden 2 Patienten aus der Mannitol-Gruppe ausgeschlossen, weil die Serum-Osmolalität über 320 mOsm/kg anstieg.

Selektives Berichten (Selective reporting)

In 3 Studien wurde auf ein Studienprotokoll verwiesen, welches vor Studienbeginn publiziert wurde, wovon in 2 (Bulger et al., 2010, Ichai et al., 2013) alle festgelegten Outcomes berichtet, keine weggelassen und keine weiteren hinzugefügt wurden (gerin-

ges RoB). In der RCT von Jafari et al. (2018) stimmten die publizierten primären und sekundären nicht mit den vorab festgelegten überein (hohes RoB). In der Studie von Lumba-Brown et al. (2014) wurde das Studienprotokoll erst nach Studienende veröffentlicht (unklares RoB).

Die Studie von Scott et al. (2015) lag als Konferenzabstract vor. Die Ergebnisse wurden nur für eine Subgruppe angeführt, in der das Signifikanzniveau unterschritten wurde. Die Ergebnisse für die gesamte Studienpopulation wurden nicht berichtet (hohes RoB).

Für die übrigen 24 Studien wurde kein Studienprotokoll identifiziert (unklares RoB).

Andere mögliche Ursachen für Bias (Other bias)

In 23 Studien ergaben sich keine Hinweise, dass weitere Ursachen für Bias vorlagen (geringes RoB). In den Studien, die nur als Konferenzabstract vorlagen wurde diese Kategorie mit „unklarem RoB“ bewertet (Mejia-Mantilla et al., 2012, Scott et al., 2015).

4 Studien wurden als „hohem RoB“ ausgesetzt eingestuft. In einer Studie haben sich trotz geeigneter Methoden der Randomisierung und Gruppenzuweisung ungleiche Therapiegruppen ergeben. In der HS-Gruppe waren die initialen GCS-Werte niedriger als in der Mannitol-Gruppe (Anhang, Tabelle 24) und somit mutmaßlich schwerer verletzte Patienten in der HS-Gruppe (Cottenceau et al., 2011). In einer Studie wurde eine hypertone Laktat-Lösung gegen RL für jede Art von akutem Flüssigkeitsbedarf verglichen. Der Grundbedarf wurde dabei körperlsgewichtsadaptiert durch in der HS-Gruppe durch 0,9 % NaCl gedeckt, in der RL-Gruppe durch 0,45 % NaCl. Die hypotone NaCl-Lösung könnte potentiell das Behandlungsergebnis in der RL-Gruppe verschlechtert haben (Shackford et al., 1998). Bei Jafari et al. (2018) wurde der primär untersuchte Endpunkt akute Nierenschädigungen höchstwahrscheinlich durch einen hohen Anteil einer Clindamycin-Begleittherapie verfälscht (80 % vs. 29 %). In der vierten Studie wurde zur ICP-Bestimmung die Formel $ICP = MAP - CPP$ verwendet, wobei MAP gemessen und CPP als konstant vorausgesetzt wurde. Nach Meinung des Verfassers dieser Arbeit ist es unzulässig den CPP als konstant vorauszusetzen und die Methode somit ungeeignet (Upadhyay et al., 2010).

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias): Objective outcomes	Blinding of outcome assessment (detection bias): Subjective outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias): Short-term outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias): Long-term outcomes	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Ahmad 2014	?	?	+	+	+	+	+	?	+
Bisri 2016	+	?	+	+	+	+	+	?	+
Bourdeaux 2011	+	+	+	+	+	+	+	?	+
Bulger 2010	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Cooper 2004	+	+	+	+	+	+	+	?	+
Cottenceau 2011	+	+	+	+	+	+	+	?	+
Du 2017	+	?	+	+	+	+	+	?	+
Fisher 1992	?	?	+	+	+	+	+	?	+
Francony 2008	?	+	+	+	+	+	+	?	+
Hendoui 2013	+	?	+	+	+	+	+	?	+
Huang 2014	+	+	+	+	+	+	+	?	+
Ichai 2009	+	+	+	+	+	+	+	?	+
Ichai 2013	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Jafari 2018	?	+	+	+	+	+	+	?	+
Jagannatha 2016	+	?	+	+	+	+	+	?	+
Lumba-Brown 2014	+	+	+	+	+	+	+	?	+
Mao 2007	+	?	+	+	+	+	+	?	+
Mejia-Mantilla 2012	?	?	+	+	+	+	+	?	?
Qin 2018	+	?	+	+	+	+	+	?	+
Sakellaris 2011	?	?	+	+	+	+	+	?	+
Scott 2015	?	+	+	+	+	+	+	?	?
Shackford 1998	+	?	+	+	+	+	+	?	+
Simma 1998	?	?	+	+	+	+	+	?	+
Upadhyay 2010	+	+	+	+	+	+	+	?	+
Vassar 1993	+	+	+	+	+	+	+	?	+
Vassar 1993a	+	+	+	+	+	+	+	?	+
Violet 2003	?	?	+	+	+	+	+	?	+
Wang 2017	?	?	+	+	+	+	+	?	+
Yan 2013	+	?	+	+	+	+	+	?	+

Abbildung 2 Risk of bias summary: Bewertung für die einzelnen Risk of Bias-Kategorien der Studien zum Schädel-Hirn-Trauma

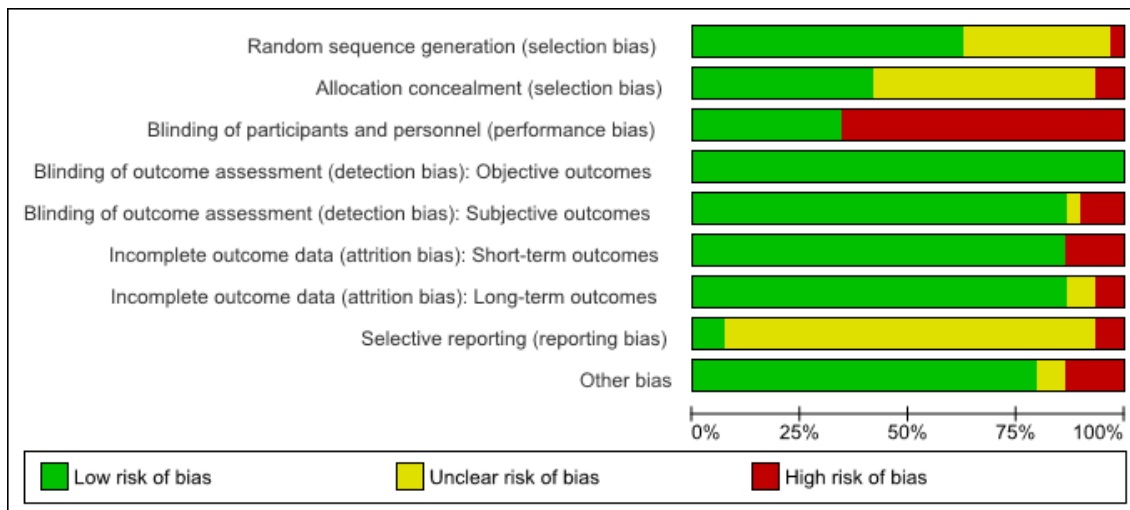


Abbildung 3 Risk-of-Bias-Graph: Biasrisiko der Studien zum Schädel-Hirn-Trauma für die verschiedenen Risk of Bias-Kategorien als prozentualer Anteil aller Studien

3.3 Hämorrhagischer Schock: randomisierte kontrollierte Studien

Insgesamt war kaum Biasrisiko in den Studien zum hämorrhagischen Schock zu verzeichnen. In den einzelnen Kategorien wurde pro Studie maximal eine Kategorie mit „hohem RoB“ bewertet und somit keine der 10 Studien insgesamt als hoch risikobehaftet für Bias eingeschätzt.

Gruppenzuweisung (Allocation)

Alle Studien waren als randomisiert gekennzeichnet. In 8 Studien wurde die Randomisierungssequenz durch computergenerierte Zufallszahlen erstellt (geringes RoB). In 2 Studien wurde die Methode der Randomisierung nicht berichtet. Sie wurden deshalb mit „unklarem RoB“ bewertet (Jousi et al., 2010, Vassar et al., 1990).

Die Gruppenzuweisung wurde in 7 Studien (Bulger et al., 2011a, Cooper et al., 2004, Han et al., 2015, Vassar et al., 1993a, Vassar et al., 1990, Vassar et al., 1993b, Younes et al., 1992) als adäquat durchgeführt bewertet (geringes RoB). In allen 7 Studien wurden identische, nummerierte Infusionsbehälter verwendet. In den übrigen 3 Studien (Ghafari et al., 2008, Jousi et al., 2010, Wang et al., 2010) wurde die Methode der Gruppenzuweisung nicht beschrieben (unklares RoB).

„Hohes RoB“ wurde für keine der Studien in den Kategorien Randomisierung und verdeckte Gruppenzuweisung vergeben.

Verblindung (Blinding)

8 Studien wurden doppelblind durchgeführt, Personal und Teilnehmer waren hier in Unkenntnis über die erhaltene Therapie (geringes RoB).

Die übrigen 2 Studien wurden unverblindet durchgeführt und mit „hohem RoB“ bewertet (Jousi et al., 2010, Wang et al., 2010).

Für die Verblindung bei der Endpunkterhebung wurden alle Studien mit „geringem RoB“ bewertet (subjektive und objektive Endpunkte). 6 Studien gaben an, dass die Verblindung bis zum Studienende aufrechterhalten wurde (Bulger et al., 2011a, Cooper et al., 2004, Han et al., 2015, Vassar et al., 1993a, Vassar et al., 1990, Vassar et al., 1993b). In den übrigen 4 Studien (Ghafari et al., 2008, Jousi et al., 2010, Wang et al., 2010, Younes et al., 1992) wurde angenommen, dass auch die fehlende Verblindung bei der Endpunkterhebung nicht zu einer Ergebnisverzerrung führt, da nur objektiv messbare Endpunkte erhoben wurden. Subjektiv messbare Endpunkte wurden in dieser Metaanalyse nicht ausgewertet.

Fehlende Daten (Incomplete outcome data)

Alle Studien wurden mit „geringem RoB“ für Attrition-Bias bewertet (Kurz- und Langzeit-Outcomes). In 7 Studien waren Daten zur Langzeit-Mortalität vorhanden. In der Studie von Jousi et al. (2010) konnten alle eingeschlossenen Patienten ausgewertet werden. In den übrigen 6 Studien waren die fehlenden Teilnehmer insgesamt gering und gleichmäßig auf Therapie- und Kontrollgruppe verteilt (Bulger et al., 2011a, Cooper et al., 2004, Vassar et al., 1993a, Vassar et al., 1990, Vassar et al., 1993b, Younes et al., 1992). Gründe für den Ausschluss aus der Studie wurden genannt und entsprachen den vorher definierten Ausschlusskriterien.

Die Studien von Ghafari et al. (2008), Han et al. (2015) und Wang et al. (2010) analysierten nur Kurzzeit-Outcomes. Alle eingeschlossenen Patienten wurden ausgewertet.

Selektives Berichten (Selective reporting)

In der Studie von Bulger et al. (2011a) wurden die analysierten Outcomes vorab in einem Studienprotokoll festgelegt (geringes RoB). Für die übrigen 9 Studien konnte kein Studienprotokoll identifiziert werden (unklares RoB).

Andere mögliche Ursachen für Bias (Other bias)

Es wurden keine weiteren Gründe für Bias in den Studien zum hämorrhagischen Schock identifiziert (geringes RoB).

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias): Subjective outcomes	Blinding of outcome assessment (detection bias): Objective outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias): Short-term outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias): Long-term outcomes	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bulger 2011	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Cooper 2004	+	+	+	+	+	+	+	?	+
Ghafari 2008	+	?	+	+	+	+	+	?	+
Han 2015	+	+	+	+	+	+	+	?	+
Jousi 2010	?	?	-	+	+	+	+	?	+
Vassar 1990	?	+	+	+	+	+	+	?	+
Vassar 1993	+	+	+	+	+	+	+	?	+
Vassar 1993a	+	+	+	+	+	+	+	?	+
Wang 2010	+	?	-	+	+	+	+	?	+
Younes 1992	+	+	+	+	+	+	+	?	+

Abbildung 4 Risk of bias summary: Bewertung für die einzelnen Risk of Bias-Kategorien der Studien zum traumatisch hämorrhagischen Schock

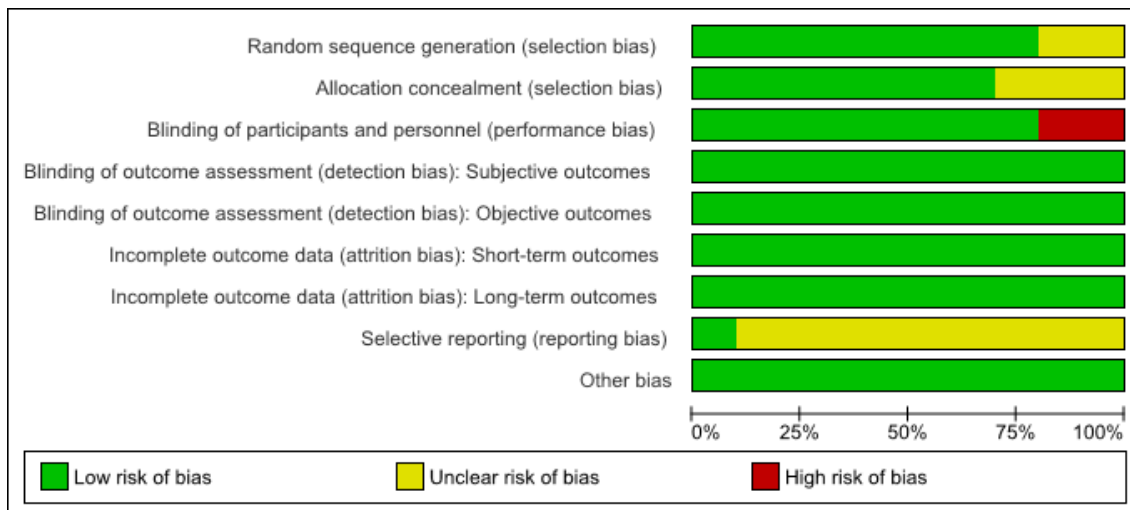


Abbildung 5 Biasrisiko der Studien zum traumatisch hämorrhagischen Schock für die verschiedenen Risk of Bias-Kategorien als prozentualer Anteil aller Studien

3.4 Vergleich 1: Hypertonic Saline versus Mannitol bei Schädel-Hirn-Trauma

3.4.1 Übersichtstabelle der Ergebnisse

Tabelle 12 Übersicht der Ergebnisse und Bewertung der Qualität der Evidenz durch GRADE

Outcome	S	N (Ep)	Effektschätzer	P	I ²	GRADE
Primäre Outcomes						
Mortalität	6	318	RR 0,69 [0,45; 1,04]	0,08	0%	+++0 ^a
Gutes neurologisches Outcome	6	310	RR 1,28 [0,86; 1,90]	0,23	39%	+000 ^a
Sekundäre Outcomes						
ICP [mmHg]	10	416 (1433)	MD -0,19 [-0,54; 0,17]	0,30	81%	++00 ^{b, c}
CPP [mmHg]	4	134 (481)	MD 5,48 [4,84; 6,12]	<0,00001	92%	+++0 ^b
pBtO ₂ [mmHg]	1	20 (20)	MD -1,41 [-5,16; 2,34]	0,46	-	++00 ^{c, d}
Therapieversagen	4	106 (622)	RR 0,71 [0,51; 1,00]	0,05	48%	+++0 ^a
Erhöhter ICP pro Tag [h/d]	4	237	MD 0,41 [-4,52; 5,34]	0,87	97%	+000 ^{b, c, d, e}

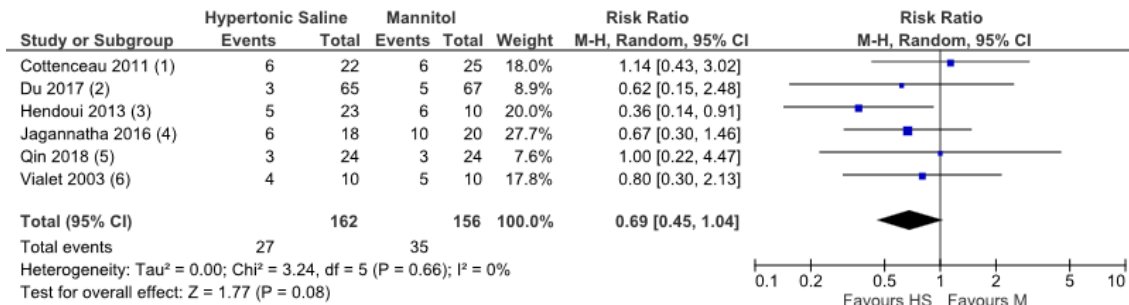
Die Ergebnisse sind dargestellt als relatives Risiko (RR, dichotome Daten) oder Mittelwertsdifferenz (MD, kontinuierliche Daten) mit 95 %-Konfidenzintervallen. RR < 1 (Mortalität, Therapieversagen) und RR > 1 (gutes neurologisches Outcome) bedeuten eine Überlegenheit von Hypertonic Saline (HS); MD > 0 bedeutet größere Werte in den HS-Gruppen; MD < 0 bedeutet kleinere Werte in den HS-Gruppen. Die Qualität der Evidenz wurde vom Verfasser der systematischen Übersichtsarbeit nach den Empfehlungen der GRADE Working Group bewertet (++++ hoch; +++0 moderat, ++00 niedrig, +000 sehr niedrig).

Gründe für Abwertung der Evidenz: ^a Abwertung, da das Konfidenzintervall keinen Unterschied beinhaltet und einen geringen gegenteiligen Effekt nicht ausschließt; ^b Abwertung für unerklärte statistische Heterogenität; ^c Abwertung für unzureichende Evidenz über das Vorhandensein oder die Richtung eines Unterschieds der Therapieeffekte; ^d Abwertung für geringe Präzision des Ergebnisses; ^e Abwertung um 2 Kategorien für Biasrisiko, das die Richtung des Ergebnisses beeinflussen könnte.

CPP – zerebraler Perfusionsdruck (cerebral perfusion pressure); Ep – Episoden; I² – Test für statistische Heterogenität; ICP – intrakranieller Druck (intracranial pressure); pBtO₂ – Sauerstoffpartialdruck im Hirngewebe (partial pressure of O₂ in brain tissue); S – Studienanzahl.

3.4.2 Primäre Outcomes

Analyse 1.1: Hypertonic Saline versus Mannitol, Outcome 1: Mortalität, Studienende, RCTs



Footnotes

- (1) at 6 months
- (2) date not specified
- (3) at hospital-discharge, pooled data
- (4) at 6 months
- (5) at 6 months
- (6) at 90 days

Abbildung 6 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 1: Mortalität zum Ende des Studien-Follow-up, RCTs.

Es wurden 6 Studien identifiziert, die dieses Outcome berichten (Cottenceau et al., 2011, Du et al., 2017, Hendoui et al., 2013, Jagannatha et al., 2016, Qin et al., 2018, Vialet et al., 2003). Von 318 Patienten (68,5 % der Patienten in diesem Vergleich) haben 162 HS erhalten und 156 Mannitol. HS-Therapie zeigte eine nicht signifikante Tendenz zu geringerer Mortalität im untersuchten Zeitraum (RR 0,69 [0,45; 1,04]; $p = 0,08$). Unter den Studien war keine statistische Heterogenität ($\chi^2 = 3,24$; $I^2 = 0\%$). Eine Sensitivitätsanalyse für Studien mit hohem RoB (Cottenceau et al., 2011, Hendoui et al., 2013) wurde erstellt (RR 0,73 [0,43; 1,24]; $p = 0,24$). Da die Studie von Cottenceau et al. (2011) durch ungleiche Ausgangsgruppen (Median GCS 5 vs. 7) zu Gunsten von Mannitol verzerrt sein könnte, wurde eine ergänzende Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Ohne die Daten dieser RCT wurde das Signifikanzniveau erreicht (RR 0,62 [0,39; 0,97]; $p = 0,04$, Anhang, Tabelle 62).

In der TSA wurde eine erforderliche Fallzahl von 3885 Patienten errechnet, um eine relative Risikoreduktion von 20 % mit einer statistischen Power von 80 % widerlegen zu können. Diese wurde nicht erreicht (Abbildung 7).

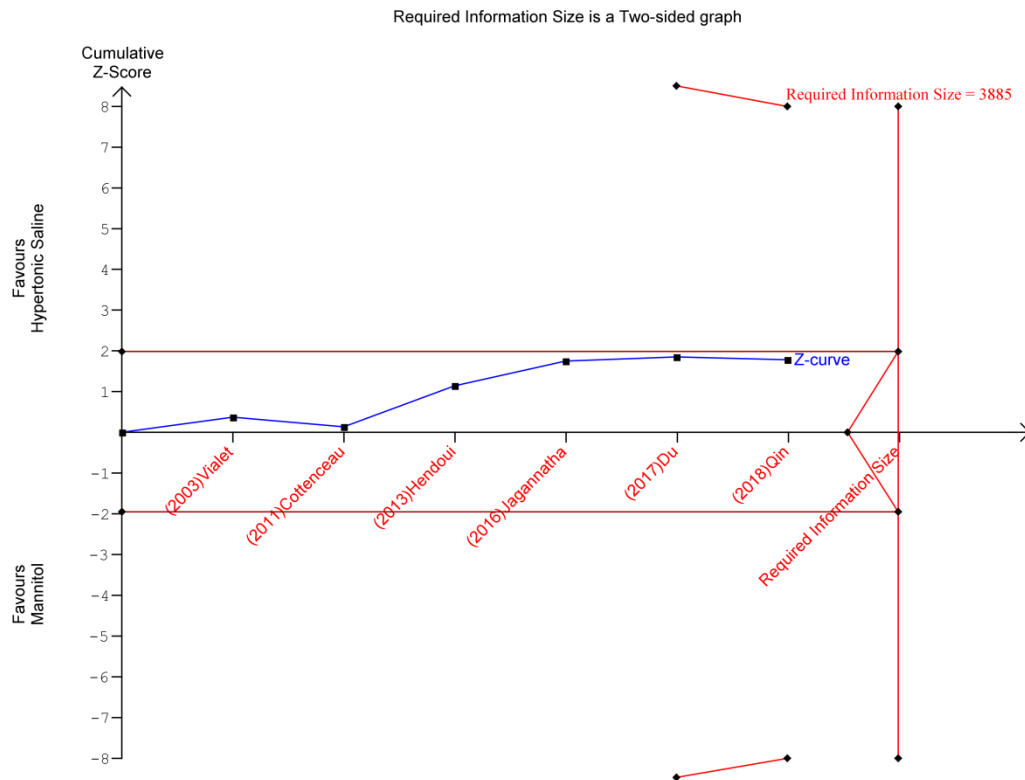
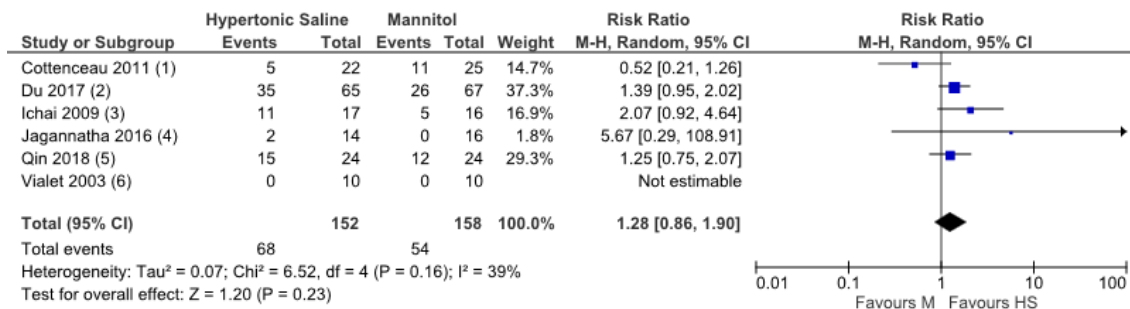


Abbildung 7 Trial Sequential Analysis (TSA) von Vergleich 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 1: Mortalität, Studienende.
 Die TSA wurde durchgeführt, um mit einer statistischen Power von 80 % eine relative Risikoreduktion von 20 % zu bestätigen oder zu verwerfen. Die kumulative Z-Kurve (blaue Kurve) hat das Signifikanzniveau (dunkelrote, horizontale Linien $Z = 1,96$) nicht erreicht. Die erforderliche Fallzahl (Required Information Size = 3885, hellrote, vertikale Linie) wurde nicht erreicht. Trial Sequential Monitoring Boundaries und Futility Boundaries wurden nicht gekreuzt (hellrote Kurven).

Analyse 1.2: Hypertonic Saline versus Mannitol, Outcome 1: Mortalität, Studienende, RCTs und NCTs

In zwei retrospektiven kontrollierten Beobachtungsstudien (Cheng et al., 2018, Mangat et al., 2015) mit insgesamt 110 Patienten, wurden Daten zur Langzeitmortalität beschrieben. In den Studien wurden jeweils in einer Matched-Pairs-Technik 2 Gruppen mit gleichen Baseline-Charakteristika gebildet, die entweder nur HS oder nur Mannitol erhalten haben. Das Ergebnis unter Einschluss der NCTs weicht nicht signifikant ($p = 0,94$) vom Ergebnis der RCTs ab (RR 0,70 [0,47; 1,05]; $p = 0,09$; $I^2 = 0 \%$, Anhang, Abbildung 42).

Analyse 1.3: Hypertonic Saline versus Mannitol, Outcome 2: gutes neurologisches Outcome ($GOS \geq 4$, $GOSE \geq 5$), Studienende, RCTs



Footnotes

- (1) at 6 months
- (2) date not specified
- (3) at 1 year
- (4) at 6 months
- (5) at 6 months
- (6) at 90 days

Abbildung 8 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 1: gutes neurologisches Outcome ($GOS \geq 4$; $GOSE \geq 5$) zum Ende des Studien-Follow-up, RCTs.

Es wurden 6 Studien identifiziert, die dieses Outcome berichten (Cottenceau et al., 2011, Du et al., 2017, Ichai et al., 2009, Jagannatha et al., 2016, Qin et al., 2018, Vialet et al., 2003). Von 310 Patienten (66,8 % der Patienten in diesem Vergleich) haben 152 HS erhalten und 158 Mannitol. In der Analyse bestand kein signifikanter Unterschied (RR 1,28 [0,86; 1,90]; $p = 0,23$). Unter den Studien war moderate statistische Heterogenität ($\chi^2 = 6,52$; $I^2 = 39\%$). In 3 Studien wurde mehr als eine Kategorie mit „hohem RoB“ bewertet (Cottenceau et al., 2011, Du et al., 2017, Qin et al., 2018). Eine Sensitivitätsanalyse ohne die Daten dieser 3 Studien zeigte ein signifikant besseres Rehabilitationsergebnis in den HS-Gruppen (RR 2,22 [1,02; 4,84]; $p = 0,04$). Da für die Studie von Cottenceau et al. (2011) die wahrscheinliche Richtung der Verzerrung zugunsten von Mannitol benannt werden konnte, wurde für die Studie eine zusätzliche post-hoc-Sensitivitätsmetaanalyse erstellt. Die Patienten in der HS-Gruppe waren schwerer verletzt als in der Kontrollgruppe (Median GCS 5 vs. 7). Der Ausschluss der Studie konnte die Heterogenität erklären ($\chi^2 = 1,99$; $I^2 = 0\%$) und zeigte ein signifikant besseres Outcome für HS (RR 1,43 [1,08; 1,89]; $p = 0,01$, Anhang, Tabelle 62).

In der TSA wurde eine erforderliche Fallzahl von 558 Patienten errechnet, um eine relative Risikoreduktion von -20 % mit einer statistischen Power von 80 % widerlegen zu können. Diese wurde nicht erreicht (Abbildung 9).

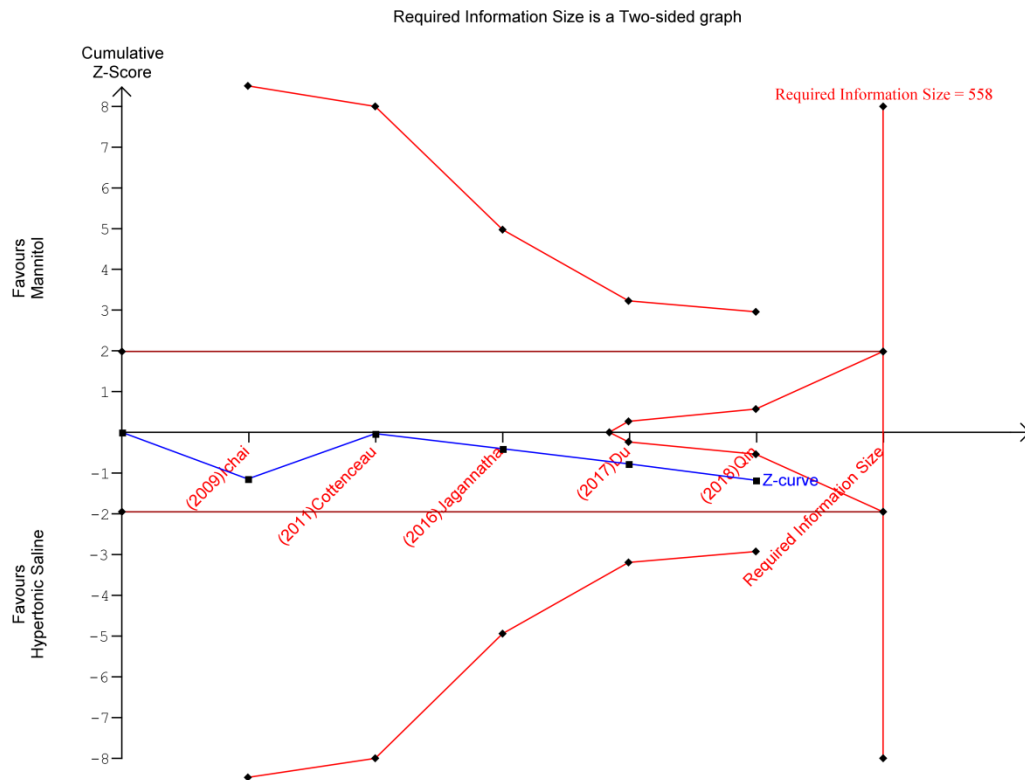


Abbildung 9 Trial Sequential Analysis (TSA) von Vergleich 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 2: gutes neurologisches Outcome, Studienende. Die TSA wurde durchgeführt, um mit einer statistischen Power von 80 % eine relative Risikoreduktion von - 20 % zu bestätigen oder zu verwerfen. Die kumulative Z-Kurve (blaue Kurve) hat das Signifikanzniveau (dunkelrote, horizontale Linien $Z = 1,96$) nicht erreicht. Die erforderliche Fallzahl (Required Information Size = 558, hellrote, vertikale Linie) wurde nicht erreicht. Trial Sequential Monitoring Boundaries und Futility Boundaries wurden nicht gekreuzt (hellrote Kurven).

Analyse 1.4: Hypertonic Saline versus Mannitol, Outcome 2: gutes neurologisches Outcome ($GOS \geq 4$, $GOSE \geq 5$), Studienende, RCTs und NCTs

Keine der NCTs beschrieb Daten zum neurologischen Outcome.

3.4.3 Main Outcomes

Analyse 1.5: Hypertonic Saline versus Mannitol, Outcome 3: ICP [mmHg], frühe Zeitpunkte (30–60 min/Nadir), RCTs

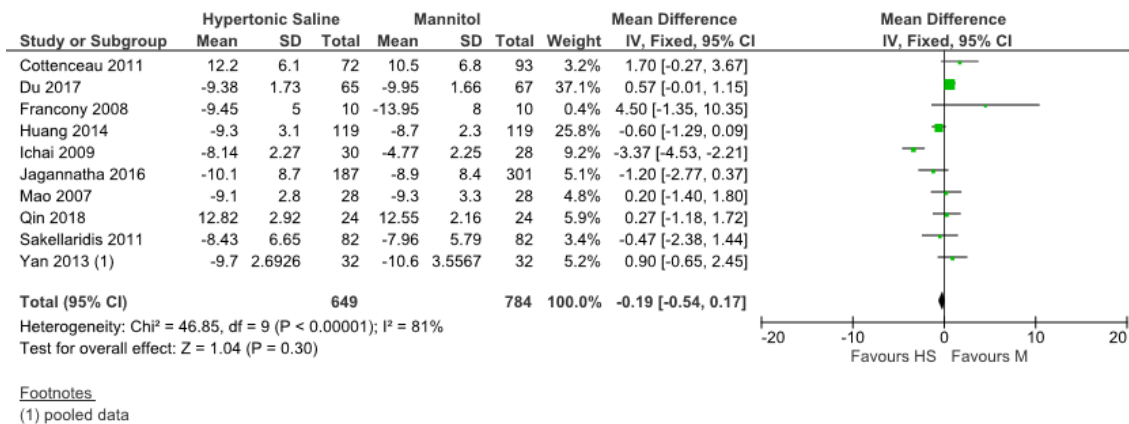


Abbildung 10 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 3: ICP (30–60 min/Nadir) [mmHg], RCTs.

Es wurden 10 Studien identifiziert, die dieses Outcome berichten (Cottenceau et al., 2011, Du et al., 2017, Francony et al., 2008, Huang and Yang, 2014, Ichai et al., 2009, Jagannatha et al., 2016, Mao et al., 2007, Qin et al., 2018, Sakellaris et al., 2011, Yan et al., 2013). Es wurden 1253 Episoden erhöhten ICPs von 411 Patienten (88,6 % der Patienten in diesem Vergleich) ausgewertet. 649 der Episoden wurden mit HS therapiert, 784 Episoden mit Mannitol. 30 bis 60 Minuten nach der Behandlung oder am Nadir gab es keinen signifikanten Unterschied im ICP zwischen HS und Mannitol (MD -0,19 [-0,54; 0,17]; $p = 0,30$). Unter den Ergebnissen der 10 Studien war erhebliche statistische Heterogenität ($\chi^2 = 46,85$; $I^2 = 81\%$). Die Studien konnten keinen verschiedenen Subgruppen zugeordnet werden, so dass trotz erheblicher statistischer Heterogenität ($\chi^2 = 46,85$; $I^2 = 81\%$) keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt erstellt wurden. 2 Studien wurden in mehr als einer Kategorie mit „hohem RoB“ bewertet (Cottenceau et al., 2011, Huang and Yang, 2014). Eine Sensitivitätsanalyse ohne die Daten der beiden Studien ergab kein maßgeblich abweichendes Ergebnis ($p = 0,81$, Anhang, Tabelle 62). Die Richtung der Verzerrung ist aufgrund höherer Verletzungsintensität und höheren ICP-Ausgangswerten in der Studie von Cottenceau et al. (2011) zugunsten von Mannitol zu erwarten. In einer Studie (Francony et al., 2008) wurden 3 Teilnehmer (7,3 % dieser Metaanalyse) mit einer intrazerebralen Blutung (2 Patienten) und ischämischen Schlaganfall (ein Patient) eingeschlossen. Eine Sensitivitätsanalyse hierzu lieferte kein

maßgeblich abweichendes Ergebnis ($p=0,95$, Anhang, Tabelle 62). Die visuelle Interpretation eines Funnel Plots lieferte keinen Hinweis auf einen möglichen Publication Bias (Anhang, Abbildung 43).

Analyse 1.6: Hypertonic Saline versus Mannitol, Outcome 3: ICP [mmHg], frühe Zeitpunkte (30–60 min/Nadir), RCTs und NCTs

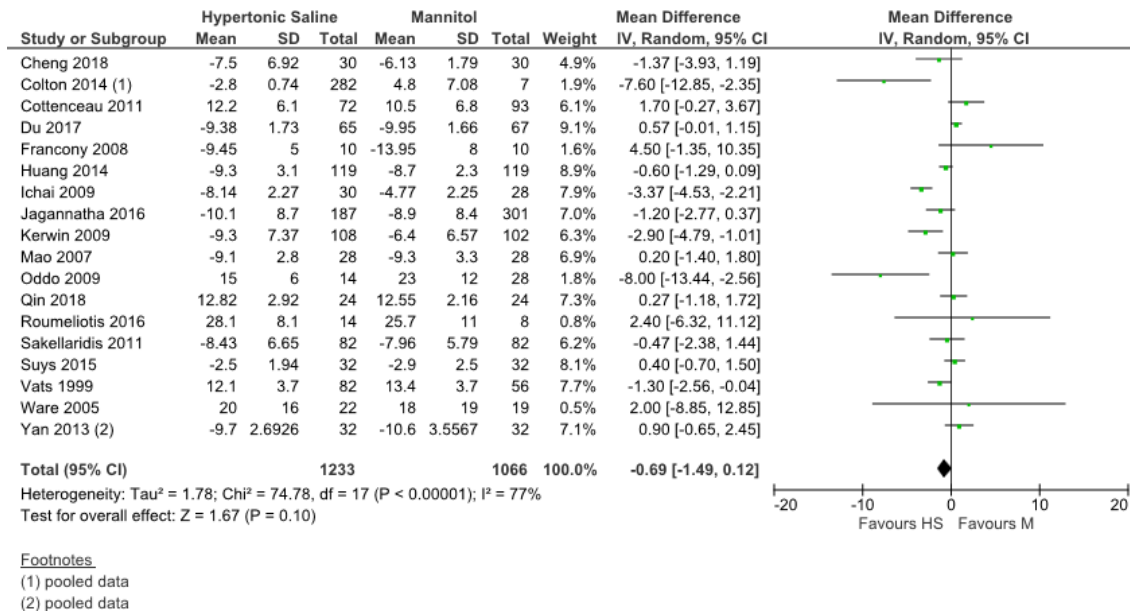


Abbildung 11 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 3: ICP (30–60 min/Nadir) [mmHg], RCTs und NCTs.

Aus 8 NCTs mit 297 Patienten wurden ICP-Werte 30 bis 60 min nach Therapie oder am Nadir ausgewertet (Cheng et al., 2018, Colton et al., 2014a, Kerwin et al., 2009, Oddo et al., 2009, Roumeliotis et al., 2016, Suys et al., 2015, Vats et al., 1999, Ware et al., 2005). Die gemeinsame Auswertung mit den RCTs umfasst 18 Studien mit 2299 Episoden erhöhten ICPs. Die ICP-Werte waren im definierten Zeitraum (30–60 min nach der Infusion bzw. am Nadir) nicht signifikant unterschiedlich (MD -0,69 [-1,49; 0,12]; $p=0,10$). Dieses Ergebnis unterscheidet sich nicht signifikant von der Metaanalyse der RCTs (Analyse 1.5, $p=0,42$). Die statistische Heterogenität in der Metaanalyse war wesentlich ($\chi^2 = 74,78$; $I^2 = 77\%$). Es wurden Subgruppenanalysen erstellt. Das Ergebnis der 2 pädiatrischen Studien (Roumeliotis et al., 2016, Vats et al., 1999) unterschied sich nicht signifikant von dem der Studien an Erwachsenen ($p=0,47$, Anhang, Abbildung 44). Subgruppenanalysen nach unterschiedlichen Dosierungen zeigten Unterschiede in den Effekten auf, diese erreichten jedoch nicht die Signifikanzgrenze ($p=0,06$, Anhang, Abbildung 45): Die ICP-Werte in der Subgruppe, in der die osmo-

lare Dosis größer war als die von Mannitol, waren niedriger (MD -3,67 [-7,17; -0,17]) als die in der Subgruppe mit äquiosmolaren oder geringeren osmolaren Dosierungen von HS (MD -0,22 [-1,09; 0,65]). In der Subgruppe von Patienten, die für eine Therapie (HS oder Mannitol) randomisiert wurden nachdem sie auf Mannitol kein Ansprechen mehr zeigten, war in der HS-Gruppe ein nicht signifikant größerer Therapieeffekt als in der Subgruppe, in der die Patienten HS oder Mannitol als Erstlinientherapie erhalten haben ($p = 0,46$, Anhang, Abbildung 46). Die visuelle Analyse des Funnel Plots ergab keine Hinweise, dass die Metaanalyse durch Publication Bias verzerrt sein könnte (Anhang, Abbildung 47).

Analyse 1.7: Hypertonic Saline versus Mannitol, Outcome 4: CPP [mmHg], frühe Zeitpunkte (30–60 min), RCTs

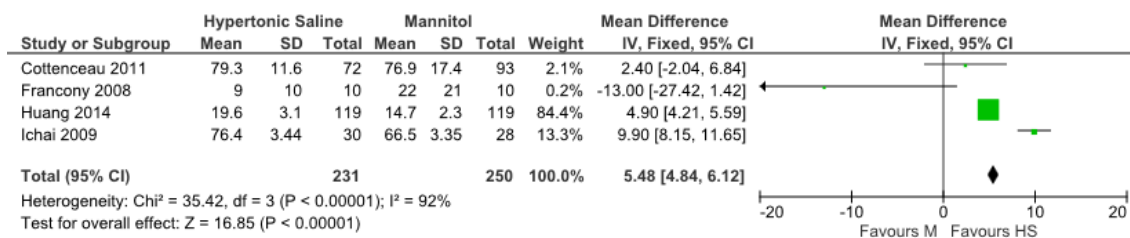


Abbildung 12 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 4: CPP (30–60 min/Nadir) [mmHg], RCTs.

4 RCTs berichteten dieses Outcome (Cottenceau et al., 2011, Francony et al., 2008, Huang and Yang, 2014, Ichai et al., 2009). Es wurden 481 Episoden erhöhten ICPs von 134 Patienten (28,9 % der Patienten in diesem Vergleich) ausgewertet. 231 der Episoden wurden mit HS therapiert, 250 Episoden mit Mannitol. Die CPP-Werte nach HS-Therapie waren signifikant höher als nach Mannitol-Therapie im definierten Zeitraum 30–60 min nach der Infusion (MD 5,48 [4,84; 6,12]; $p < 0,00001$). Die Studien konnten keinen unterschiedlichen Subgruppen zugeordnet werden, so dass trotz erheblicher statistischer Heterogenität ($\chi^2 = 35,42$; $I^2 = 92\%$) keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt erstellt wurden. 2 Studien wurden in mehr als einer Kategorie mit „hohem RoB“ bewertet (Cottenceau et al., 2011, Huang and Yang, 2014). Eine Sensitivitätsmetaanalyse ohne Einbeziehung der 2 Studien führte zu einem signifikant größeren Unterschied ($p < 0,0001$) im Therapieeffekt zugunsten HS (MD 9,57 [7,83; 11,30]; $p < 0,00001$). Die statistische Heterogenität wurde durch diese Sensitivitätsanalyse nicht maßgeblich beeinflusst ($\chi^2 = 9,55$; $I^2 = 90\%$). Die Richtung der Verzerrung ist in der Studie von Cottenceau et al. (2011) zugunsten von Mannitol zu erwarten: Die Patienten

in der HS-Gruppe hatten niedrigere GCS-Werte und höhere ICP-Werte nach Randomisierung. In der Studie von Francony et al. (2008) wurden 3 Teilnehmer (0,6 % dieser Metaanalyse) mit einer intrazerebralen Blutung (2 Patienten) und ischämischen Schlaganfall (ein Patient) eingeschlossen. Das Ergebnis einer Sensitivitätsanalyse, in der die Studie ausgeschlossen wurde, weicht nicht signifikant ab ($p=0,94$, Anhang, Tabelle 62).

Analyse 1.8: Hypertonic Saline versus Mannitol, Outcome 4: CPP [mmHg], frühe Zeitpunkte (30–60 min), RCTs und NCTs

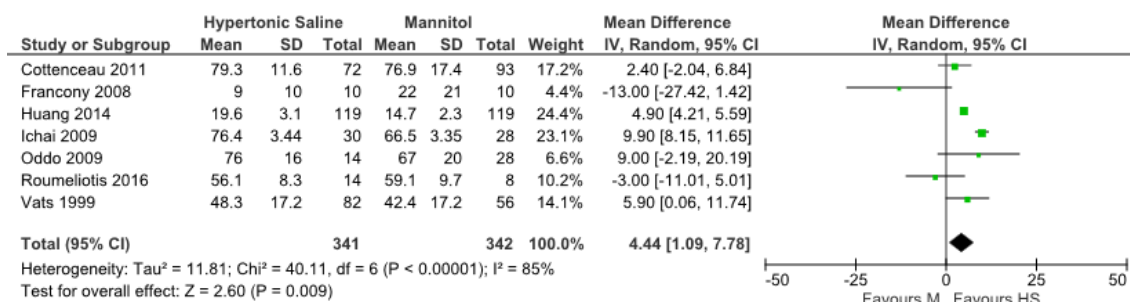


Abbildung 13 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 4: CPP (30–60 min/Nadir) [mmHg], RCTs und NCTs.

Aus 3 NCTs mit 59 Patienten wurden ICP-Werte 30 bis 60 min nach Therapie ausgewertet (Oddo et al., 2009, Roumeliotis et al., 2016, Vats et al., 1999). Die gemeinsame Auswertung mit den RCTs umfasst 7 Studien mit 683 Episoden erhöhten ICPs. Die CPP-Werte nach HS-Therapie waren im definierten Zeitraum (30–60 min nach der Infusion) gegenüber den Werten nach Mannitol-Therapie signifikant höher (MD 4,44 [1,09; 7,78]; $p=0,009$). Dieses Ergebnis unterscheidet sich nicht signifikant von der Metaanalyse der RCTs (Analyse 1.7, $p=0,92$). Die statistische Heterogenität in der Metaanalyse war wesentlich ($\chi^2 = 40,11$; $I^2 = 85\%$). Es wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Das Ergebnis der 2 pädiatrischen Studien (Roumeliotis et al., 2016, Vats et al., 1999) unterschied sich nicht signifikant von dem der Studien an Erwachsenen ($p=0,50$, Anhang, Abbildung 48). Eine NCT (Oddo et al., 2009) unterschied sich von den anderen Studien dadurch, dass die osmolare Dosis in der HS-Therapiegruppe größer war sowie dass die Studie an mannitolrefraktären Patienten durchgeführt wurde. Dabei bestand eine nicht signifikante Tendenz zu höheren CPP-Werten in der NCT verglichen mit Studien, die äquiosmolare oder geringere HS-Dosierungen verwendeten ($p=0,38$,

Anhang, Abbildung 49) bzw. HS und Mannitol als Erstlinientherapie verwendeten ($p = 0,41$, Anhang, Abbildung 50).

Analyse 1.9: Hypertonic Saline versus Mannitol, Outcome 5: pBtO₂ [mmHg], frühe Zeitpunkte (30–60 min), RCTs

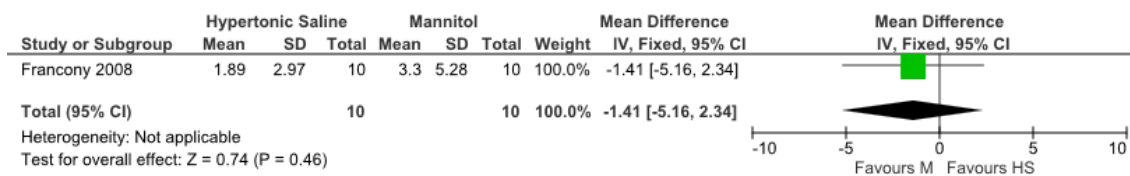


Abbildung 14 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 5: pBtO₂ (30–60 min/Nadir) [mmHg], RCTs.

Eine RCT mit 20 Patienten berichtete pBtO₂-Werte nach 30–60 min (Francony et al., 2008). Der Effekt in der Therapie- und Kontrollgruppe war nicht signifikant unterschiedlich (MD -1,41 [-5,16; 2,34]; $p = 0,46$).

Analyse 1.10: Hypertonic Saline versus Mannitol, Outcome 5: pBtO₂ [mmHg], frühe Zeitpunkte (30–60 min), RCTs und NCTs

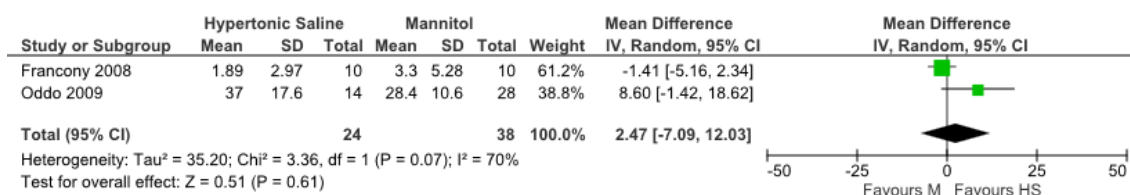


Abbildung 15 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 5: pBtO₂ (30–60 min/Nadir) [mmHg], RCTs und NCTs.

Eine NCT mit 12 Patienten wurde identifiziert, die dieses Outcome berichtet (Oddo et al., 2009). In Therapie- und Kontrollgruppe waren die pBtO₂-Werte 30–60 min nach Therapie nicht signifikant verschieden (MD 2,47 [-7,09; 12,03]; $p = 0,61$). Das Ergebnis der RCTs und NCTs war nicht signifikant unterschiedlich zum Ergebnis der RCTs (Analyse 1.9, $p = 0,46$). Die Metaanalyse wies wesentliche statistische Heterogenität ($\chi^2 = 35,20$; $I^2 = 70\%$) auf.

Analyse 1.11: Hypertonic Saline versus Mannitol, Outcome 6: Therapieversagen, ohne Zeitpunkt, RCTs

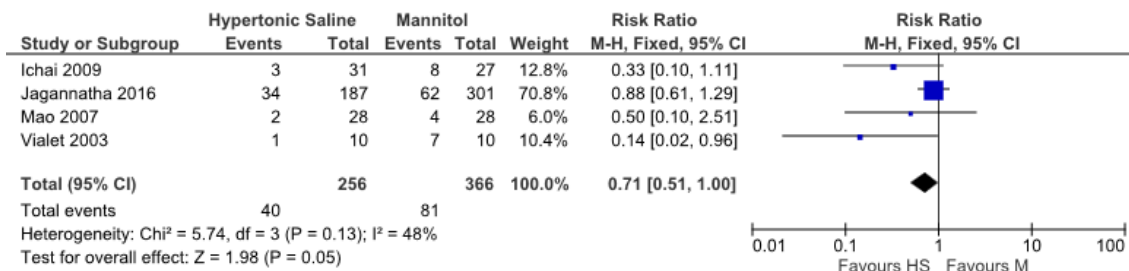


Abbildung 16 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 6: Therapieversagen, RCTs.

4 Studien mit 106 Patienten (22,8 % der Patienten in diesem Vergleich) und 622 Episoden erhöhten ICPs lagen zur Auswertung dieses Outcomes vor (Ichai et al., 2009, Jagannatha et al., 2016, Mao et al., 2007, Vialet et al., 2003). 256 Ereignisse wurden mit HS therapiert, 366 mit Mannitol. Die Anzahl der nicht erfolgreich therapierten ICP-Episoden war tendenziell in der HS-Gruppe geringer. Der Unterschied erreichte nicht die Signifikanzgrenze (RR 0,71 [0,51; 1,00]; $p = 0,05$). Unter den Studien war moderate statistische Heterogenität ($\chi^2 = 5,74$; $I^2 = 48\%$).

Analyse 1.12: Hypertonic Saline versus Mannitol, Outcome 6: Therapieversagen, ohne Zeitpunkt, RCTs und NCTs

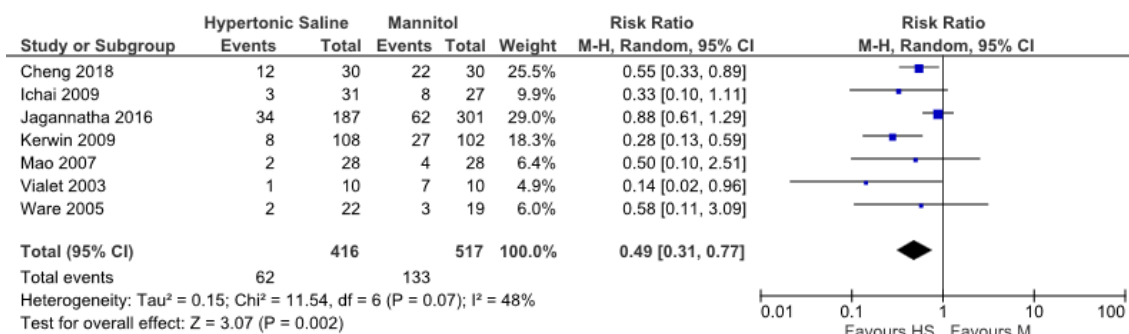


Abbildung 17 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 6: Therapieversagen, RCTs und NCTs.

3 NCTs mit 95 Patienten berichteten diesen Endpunkt (Kerwin et al., 2009, Ware et al., 2005, Cheng et al., 2018). Die gemeinsame Auswertung mit den RCTs beinhaltet Daten von 7 Studien mit 933 Therapieanwendungen für erhöhte ICP-Episoden. Die Anzahl der nicht erfolgreich therapierten ICP-Episoden war hier in der Therapiegruppe signifikant

geringer (RR 0,49 [0,31; 0,77]; $p = 0,002$). Es gab keinen signifikanten Unterschied zum Ergebnis der RCT-Metaanalyse (Analyse 1.11, $p = 0,96$). Unter den Studien war moderate statistische Heterogenität ($\chi^2 = 11,54$; $I^2 = 48\%$).

Analyse 1.13: Hypertonic Saline versus Mannitol, Outcome 7: erhöhter ICP pro Tag [h/d], ohne Zeitpunkt, RCTs

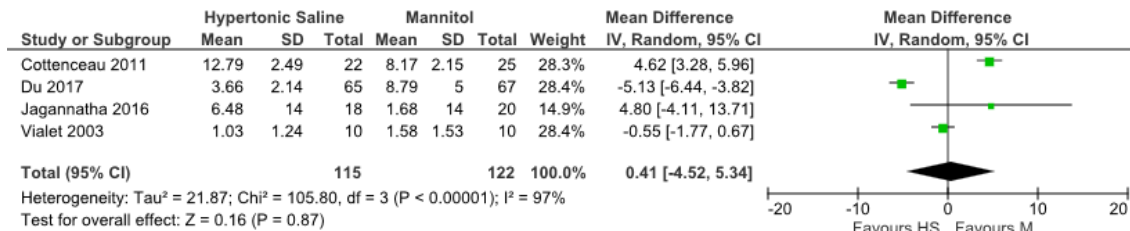


Abbildung 18 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 7: Dauer erhöhten ICPs pro Tag [h/d], RCTs.

4 RCTs mit 237 Patienten (51,1 % der Patienten in diesem Vergleich) berichteten dieses Outcome (Cottenceau et al., 2011, Du et al., 2017, Jagannatha et al., 2016, Vialet et al., 2003). 115 der Patienten erhielten eine HS-Infusion, 122 Mannitol. Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Dauer des täglich erhöhten ICPs zwischen Therapie- und Kontrollgruppe (MD 0,41 [-4,52; 5,34]; $p = 0,87$). Unter den 4 Studien bestand erhebliche statistische Heterogenität ($\chi^2 = 105,80$; $I^2 = 97\%$). Eine Subgruppenanalyse ergab keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,70$, Anhang, Abbildung 51) zwischen der Studie, in der die osmolare Dosis von HS größer war (Vialet et al., 2003), und den 3 Studien, in denen äquiosmolare Dosierungen appliziert wurden (Cottenceau et al., 2011, Du et al., 2017, Jagannatha et al., 2016). Eine Studie wurden in mehr als einer Kategorie mit „hohem RoB“ bewertet (Cottenceau et al., 2011). Eine Sensitivitätsmetaanalyse ohne die Daten ergab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den Therapiegruppen (MD -1,70 [-5,92; 2,52]; $p = 0,43$). Die Daten der Studie von Cottenceau et al. (2011) könnten aufgrund höherer Verletzungsintensität und höherer ICP-Ausgangswerte zugunsten von Mannitol verzerrt sein. Die statistische Heterogenität konnte durch die Sensitivitätsanalyse nicht ausreichend erklärt werden ($\chi^2 = 27,91$; $I^2 = 93\%$).

Analyse 1.14: Hypertonic Saline versus Mannitol, Outcome 7: erhöhter ICP pro Tag [h/d], ohne Zeitpunkt, RCTs und NCTs

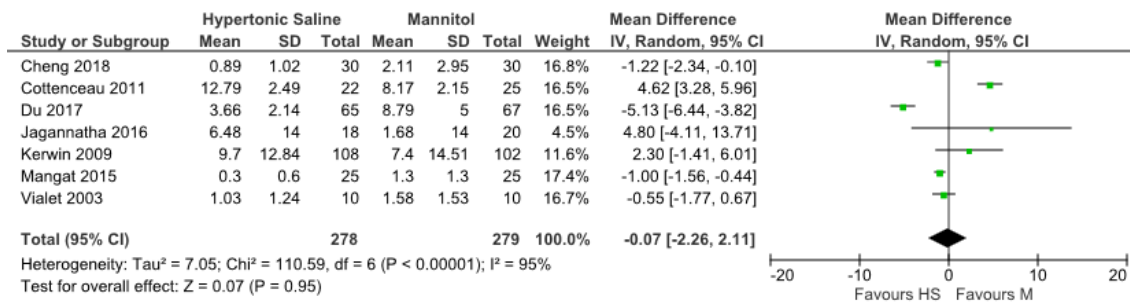


Abbildung 19 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 7: Dauer erhöhten ICPs pro Tag [h/d], RCTs.

3 NCTs mit 137 Patienten wurden zur Metaanalyse dieses Outcomes verwendet (Kerwin et al., 2009, Mangat et al., 2015, Cheng et al., 2018). Die Auswertung der RCTs und NCTs umfasst 7 Studien mit Daten von 557 Tagen an 374 Patienten. Die Dauer erhöhten ICPs pro Tag war nicht signifikant unterschiedlich zwischen Therapie und Kontrollgruppe (MD -0,07 [-2,26; 2,11]; $p = 0,95$). Dieses Ergebnis unterscheidet sich nicht signifikant von der Metaanalyse der RCTs (Analyse 1.5, $p = 0,86$). Die statistische Heterogenität in der Metaanalyse war erheblich ($\chi^2 = 110,59$; $I^2 = 95\%$). Es wurden Subgruppenanalysen nach der verwendeten Dosierung erstellt. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der Subgruppe, in der HS eine höhere osmolare Dosis hatte (Kerwin et al., 2009, Mangat et al., 2015, Vialet et al., 2003) und der Subgruppe (Cheng et al., 2018, Cottenceau et al., 2011, Du et al., 2017, Jagannatha et al., 2016), in der äquiosmolare Dosierungen verwendet wurden ($p = 0,73$, Anhang, Abbildung 52). Die statistische Heterogenität ließ sich durch die Subgruppenanalyse nicht erklären ($\chi^2 = 3,27$; $I^2 = 39\%$ und $\chi^2 = 107,18$; $I^2 = 95\%$).

3.4.4 Übersichtstabelle ergänzender Ergebnisse

Tabelle 13 Ergänzende Ergebnisse im Vergleich 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas

Outcome	S	N	Effektschätzer	P	I ²
8. Krankenhausverweildauer [d] ohne Zeitpunkt	2	71	MD 2,72 [-3,30; 8,74]	0,38	0%
9. Intensivstationsverweildauer [d] ohne Zeitpunkt	4	237	MD -1,46 [-2,34; -0,59]	0,001	0%
10. maschinelle Beatmung, Anzahl ohne Zeitpunkt	0	0	RR -	-	-
11. maschinelle Beatmung, Dauer [d] ohne Zeitpunkt	0	0	MD -	-	-
12. Katecholamintherapie, Anzahl ohne Zeitpunkt	1	38	RR 0,78 [0,54; 1,14]	0,20	-
13. Katecholamintherapie, Dauer [d] ohne Zeitpunkt	1	38	MD -0,71 [-2,12; 0,70]	0,32	-
14. Multiorganversagen ohne Zeitpunkt	1	33	RR 0.14 [0,02; 1,23]	0,08	-
15. MODS ohne Zeitpunkt	1	33	MD -0,18 [-1,74; 1,38]	0,82	-
16. ICP [mmHg] späte Zeitpunkte (90–120 min)	4	291	MD -2,33 [-3,17; -1,50]	<0,00001	89%
17. CPP [mmHg] späte Zeitpunkte (90–120 min)	3	243	MD 9,08 [7,54; 10,62]	<0,00001	92%
18. pBtO₂ [mmHg] späte Zeitpunkte (90–120 min)	1	20	MD -1,44 [-3,88; 1,00]	0,25	-
19. Dauer des ICP-senkenden Effekts [h] ohne Zeitpunkt	5	1010	MD 0,51 [-0,01; 1,02]	0,05	82%
20. CPP-Erniedrigung pro Tag [h/d] ohne Zeitpunkt	1	20	MD -0,06 [-1,46; 1,34]	0,93	-
21. SBP [mmHg] frühe Zeitpunkte (0–15 min)	0	0	MD -	-	-
22. SBP [mmHg] mittlere Zeitpunkte (30–60 min)	0	0	MD -	-	-
23. SBP [mmHg] späte Zeitpunkte (6–24 h)	0	0	MD -	-	-
24. MAP [mmHg] frühe Zeitpunkte (0–15 min)	1	69	MD -0,10 [-1,38; 1,18]	0,88	-
25. MAP [mmHg] mittlere Zeitpunkte (30–60 min)	4	471	MD 0,48 [-0,19; 1,14]	0,16	75%
26. MAP [mmHg] späte Zeitpunkte (6–24 h)	2	86	MD 5,02 [1,83; 6,20]	0,0003	0%
27. HF [1/min] frühe Zeitpunkte (0–15 min)	0	0	MD -	-	-
28. HF [1/min] mittlere Zeitpunkte (30–60 min)	1	20	MD -1,48 [-8,76; 5,80]	0,69	-

Outcome	S	N	Effektschätzer	P	I ²
29. HF [1/min] späte Zeitpunkte (6–24 h)	1	38	MD -5,00 [-17,73; 7,73]	0,44	-
30. Serum-Natrium [mmol/L] frühe Zeitpunkte (0–15 min)	3	109	MD 5,06 [4,43; 5,69]	<0,00001	0%
31. Serum-Natrium [mmol/L] mittlere Zeitpunkte (30–60 min)	2	403	MD 5,96 [5,02; 6,89]	<0,00001	97%
32. Serum-Natrium [mmol/L] späte Zeitpunkte (6–24 h)	3	168	MD 7,23 [5,85; 8,61]	<0,00001	56%
33. Serum-Osmolalität [mOsm/kg] frühe Zeitpunkte (0–15 min)	1	69	MD -2,30 [-3,29; -1,31]	<0,00001	-
34. Serum-Osmolalität [mOsm/kg] mittlere Zeitpunkte (30–60 min)	2	258	MD 2,61 [0,49; 4,73]	0,02	0%
35. Serum-Osmolalität [mOsm/kg] späte Zeitpunkte (6–24 h)	2	86	MD 5,65 [2,15; 9,15]	0,002	0%
36. Volumenbilanz [L] (in den ersten 24 h)	2	58	MD 0,18 [-0,22; 0,59]	0,38	0%
37. Urinausscheidung [L] (in den ersten 24 h)	2	68	MD -0,25 [-0,36; -0,15]	<0,00001	0%
38. Infusionsvolumen [L] (während Transport oder Resuscitation)	0	0	MD -	-	-
39. Infusionsvolumen [L] (in den ersten 24 h)	0	0	MD -	-	-

S: Anzahl der ausgewerteten Studien; N: Anzahl der ausgewerteten Teilnehmer bzw. Episoden; I²: Test für statistische Heterogenität.

CPP – zerebraler Perfusionsdruck (cerebral perfusion pressure); HF – Herzfrequenz; ICP – intrakranieller Druck (intracranial pressure); MAP – mittlerer arterieller Druck (mean arterial pressure); MD – Mittelwertsdifferenz; MODS – Multi Organ Dysfunction Score; pBtO₂ – Sauerstoffpartialdruck im Hirngewebe (partial pressure of O₂ in brain tissue); RR – Relatives Risiko; SBP- systolischer Blutdruck (systolic blood pressure).

3.4.5 Sekundäre Outcomes

Krankenhaus- und Intensivstationsverweildauer

Die Krankenhausverweildauer bzw. Intensivstationsverweildauer wurde von 2 (Hendoui et al., 2013, Jagannatha et al., 2016) bzw. 4 RCTs (Du et al., 2017, Hendoui et al., 2013, Ichai et al., 2009, Jagannatha et al., 2016) berichtet. Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Zeit bis zur Krankenhausentlassung (MD 2,72 d [-3,0; 8,74]; p = 0,38). Die Verweildauer auf der Intensivstation war in den HS-Gruppen signifikant kürzer (MD -1,46 d [-2,34; -0,59]; p = 0,001). Die Analyse der Krankenhausverweildauer unter Einschluss einer NCT (Cheng et al., 2018) weicht nicht maßgeblich vom Ergebnis der RCTs ab (p = 0,87). Unter Einschluss von 2 retrospektiven kontrollierten Beobachtungsstudien (Cheng et al., 2018, Mangat et al., 2015), in denen Daten zur Intensivstationsverweildauer berichtet werden, ergibt sich ebenfalls eine signifikant kürzere Verweil-

dauer für die HS-Gruppen (MD -1,31 d [-1,89; -0,74]; $p < 0,00001$). Dieses Ergebnis weicht nicht maßgeblich vom Ergebnis der RCTs ab ($p = 0,78$).

Maschinelle Beatmung

Keine Studie berichtete die Anzahl beatmeter Patienten oder die Dauer der Beatmungstherapie.

Katecholamintherapie

Eine RCT (Jagannatha et al., 2016) beschrieb Daten über Anzahl und Dauer einer Kreislaufunterstützung durch Katecholamine. In den Auswertungen bestand jeweils eine nicht signifikante Tendenz zur einer Überlegenheit von HS gegenüber Mannitol (Anzahl RR 0,78 [0,54; 1,14]; $p = 0,20$; Dauer MD -0,71 d [-2,12; 0,70]; $p = 0,32$).

Multiorganversagen

Einer RCT (Hendoui et al., 2013) konnten Daten zum Auftreten von Multiorganversagen entnommen werden. In den HS-Gruppen sind tendenziell weniger Multiorganversagen aufgetreten (RR 0,14 [0,02; 1,23]; $p = 0,08$). Es bestand kein Unterschied im Multiple Organ Dysfunction Score (MD -0,18 [-1,74; 1,38]; $p = 0,82$).

Zerebrale Perfusionsparameter

Die Unterschiede von HS und Mannitol in der Wirkung auf ICP und CPP waren 90 bis 120 Minuten nach der Infusion größer als in den frühen Zeitpunkten (30–60 min, vgl. Main Outcomes, Analysen 1.5–1.8). Für die späten Zeitpunkte wurden aus 4 RCTs ICP-Daten (Cottenceau et al., 2011, Francony et al., 2008, Ichai et al., 2009, Qin et al., 2018) und aus 3 RCTs CPP-Daten analysiert (Cottenceau et al., 2011, Francony et al., 2008, Ichai et al., 2009). In den HS-Gruppen waren ICP (-2,31 mmHg [-3,17; -1,50]; $p < 0,00001$; $I^2 = 89\%$) signifikant geringer und CPP (9,08 [7,54; 10,62]; $p < 0,00001$; $I^2 = 92\%$) signifikant höher als in den mit Mannitol therapierten Gruppen (Anhang, Abbildungen 57 und 62). Da alle 4 Studien in den gleichen Subgruppen waren, konnten keine Subgruppenanalysen erstellt werden. Die erhebliche statistische Heterogenität lässt sich am ehesten durch die abweichenden Ergebnisse von Francony et al. (2008) in der ICP-Analyse und Cottenceau et al. (2011) in der CPP-Analyse erklären. Die um etwa 3 mmHg stärkere ICP-Reduktion durch Mannitol in der Studie von Francony et al. (2008) lässt sich auf 4 mmHg höhere Ausgangswerte in der Mannitol-Gruppe zurückführen (31 ± 6 vs. 27 ± 4). Bei den Daten von Cottenceau et al. (2011) ist eine Unterschätzung des HS-Effekts auf ICP und CPP durch ungleiche Ausgangsgruppen

mit einer Häufung von schwerer verletzten Patienten in der HS-Gruppe zu erwarten (vgl. Main Outcomes, Analysen 1.5 und 1.7).

Daten aus NCTs wurden für ICP aus 4 (Colton et al., 2014a, Oddo et al., 2009, Roumeliotis et al., 2016, Vats et al., 1999) bzw. für CPP aus 3 Studien (Oddo et al., 2009, Roumeliotis et al., 2016, Vats et al., 1999) ausgewertet. Subgruppenanalysen unter Einschluss dieser Daten zeigten Vorteile ($p = 0,0010$ für ICP; $p = 0,41$ für CPP) der HS-Therapie in der Patientengruppe, die auf Mannitol kein Ansprechen mehr zeigte (ICP $-9,00$ mmHg $[-13,24; -4,76]$; $p < 0,0001$; CPP $11,00$ mmHg $[-0,35; 22,35]$; $p = 0,06$). In den übrigen Subgruppenanalysen bestanden keine Unterschiede im Effekt auf ICP bzw. CPP (Kinder/Erwachsene $p = 0,56$ bzw. $p = 0,57$; osmolare Dosis: HS $>$ Mannitol/HS \leq Mannitol $p = 0,71$ bzw. $p = 0,43$, Anhang, Abbildungen 58–61 und 63–66).

Daten zur Wirkung auf pBtO₂ wurden von einer RCT (Francony et al., 2008) und einer NCT (Oddo et al., 2009) mit insgesamt 62 Patienten berichtet. Die Daten aus dem Zeitraum 90–120 min nach der Infusion sind erheblich heterogen ($\chi^2 = 8,58$; $I^2 = 88\%$) und zeigen keinen Unterschied in den Therapieeffekten (MD $5,44$ $[-9,52; 20,39]$; $p = 0,48$, Anhang, Abbildung 67). Es besteht kein maßgeblicher Unterschied zu den Werten aus dem frühen Zeitraum (30–60 min, vgl. Main Outcomes, Analysen 1.9 und 1.10).

Es bestand eine nicht signifikante Tendenz zu einer längeren Wirkdauer in den HS-Gruppen (MD $0,51$ h $[-0,01; 1,02]$; $p = 0,05$, Anhang, Abbildung 68) (Huang and Yang, 2014, Jagannatha et al., 2016, Mao et al., 2007, Sakellaridis et al., 2011, Yan et al., 2013). Trotz wesentlicher statistischer Heterogenität ($\chi^2 = 21,90$; $I^2 = 82\%$) konnten für die RCTs keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden. In den Subgruppenanalysen unter Einschluss der NCTs (Kerwin et al., 2009, Ware et al., 2005) bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen (osmolare Dosis: HS $>$ Mannitol/HS \leq Mannitol $p = 0,90$; HS als Erstlinientherapie/HS bei mannitolrefraktären Patienten $p = 0,76$). In der Subgruppe mit mannitolrefraktären Patienten (Ware et al., 2005) war die Wirkdauer in der HS-Gruppe signifikant länger als in der Mannitol-Gruppe (MD $0,62$ h $[0,04; 1,20]$; $p = 0,03$, Anhang, Abbildungen 69–71).

Eine RCT berichtete die kumulative Dauer des verminderten CPP pro Tag (Violet et al., 2003). Es bestand kein Unterschied zwischen den Therapiegruppen (MD $-0,06$ h $[-1,46; -1,34]$; $p = 0,93$, Daten nicht gezeigt).

Hämodynamische Parameter

Für die Analyse hämodynamischer Parameter (Anhang, Abbildungen 72–75) wurden 3 Zeitintervalle gewählt (früh 0–15 min, mittel 30–60 min, spät 6–24 h). Daten für die Auswertung des MAP wurden für die frühen Zeitpunkte von einer RCT (Ichai et al., 2009), die mittleren Zeitpunkte von 4 RCTs (Cottenceau et al., 2011, Francony et al., 2008, Huang and Yang, 2014, Qin et al., 2018) und für die späten Zeitpunkte von zwei RCTs (Jagannatha et al., 2016, Qin et al., 2018) berichtet. Zur Analyse der Herzfrequenz lag in den frühen Zeitpunkten keine, in den mittleren (Francony et al., 2008) und späten Zeitpunkten (Jagannatha et al., 2016) jeweils eine RCT vor. Es bestand eine nicht signifikante Tendenz zu höheren MAP-Werten in den mittleren Zeitpunkten in den HS-Gruppen (MD 0,48 mmHg [-0,19; 1,14]; $p = 0,16$). In Subgruppenanalysen unter Einschluss einer NCT (Oddo et al., 2009) bestanden keine signifikanten Unterschiede (osmolare Dosis: $HS > \text{Mannitol}/HS \leq \text{Mannitol}$ $p = 0,64$; HS als Erstlinientherapie/HS bei mannitolrefraktären Patienten $p = 0,64$). In den späten Zeitpunkten war der MAP in den HS-Gruppen signifikant höher (MD 4,02 mmHg [1,83; 6,20]; $p = 0,0003$). MAP zu den frühen und mittleren Zeitpunkten sowie die Herzfrequenz zu den mittleren und späten Zeitpunkten waren nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 13).

Laborparameter

Serum-Natrium und -Osmolalität (Anhang, Abbildungen 76–80) wurden in jeweils 3 Zeitintervallen (früh 0–15 min, mittel 30–60 min, spät 6–24 h) analysiert. Natriumspiegel wurden für die frühen Zeitpunkte aus 3 RCTs (Francony et al., 2008, Ichai et al., 2009, Vialet et al., 2003), für die mittleren Zeitpunkte aus 2 RCTs (Cottenceau et al., 2011, Huang and Yang, 2014) und für die späten Zeitpunkte aus 3 RCTs (Mao et al., 2007, Qin et al., 2018, Yan et al., 2013) extrahiert, Osmolalität für die frühen Zeitpunkte aus einer RCT (Ichai et al., 2009), für die mittleren aus 2 RCTs (Francony et al., 2008, Huang and Yang, 2014) und für die späten Zeitpunkte aus 2 RCTs (Jagannatha et al., 2016, Qin et al., 2018). Keine NCTs enthielten Daten für die Auswertungen der Laborparameter. Die Natriumspiegel waren in den HS-Gruppen nach 0–15 min (MD 5,06 [4,43; 5,69]; $p < 0,00001$), nach 30–60 min (MD 5,96 [5,02; 6,89]; $p < 0,00001$) und nach 6–24 h (MD 7,23 [5,85; 8,61]; $p < 0,00001$) höher als in den Mannitol-Gruppen. Die Osmolalität war in den frühen Zeitpunkten in den Mannitol-Gruppen höher (MD -2,30 mOsm/kg [-3,29; -1,31]; $p < 0,00001$). In den mittleren (MD 2,61 mOsm/kg

[0,49; 4,73]; $p = 0,02$) und späten Zeitpunkten (MD 5,65 mOsm/kg [2,15; 9,15]; $p = 0,002$) bestand in den HS-Gruppen eine höhere Osmolalität.

Volumenbilanz, Infusions- und Ausscheidungsvolumina

Es wurden jeweils 2 RCTs für die Auswertung der Volumenbilanz (Jagannatha et al., 2016, Vialet et al., 2003) und der Urinausscheidung (Francony et al., 2008, Mao et al., 2007) identifiziert (Anhang, Abbildungen 81 und 82). Keine NCTs enthielten Daten für die Analysen und keine Studien enthielten Daten über das Infusionsvolumen. Im untersuchten Zeitraum war das ausgeschiedene Volumen in der Mannitol-Gruppe größer (MD -0,25 L [-0,36; -0,15]; $p < 0,00001$). Es bestand kein Unterschied in der Volumenbilanz über 24 Stunden (MD 0,18 [-0,22; 0,59]; $p = 0,38$).

3.5 Vergleich 2: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie bei Schädel-Hirn-Trauma

3.5.1 Übersichtstabelle der Ergebnisse

Tabelle 14 Übersicht der Ergebnisse und Bewertung der Qualität der Evidenz durch GRADE

Outcome	S	N	Effektschätzer	P	I²	GRADE
Primäre Outcomes						
Mortalität	6	1290	RR 0,90 [0,78; 1,04]	0,16	0%	+++0 ^a
Gutes neurologisches Outcome	4	1243	RR 0,97 [0,86; 1,10]	0,65	0%	+++0 ^b
Sekundäre Outcomes						
Maschinellen Beatmung [d]	4	1235	MD 0,02 [-1,25; 1,29]	0,98	39%	+++0 ^b
Katecholamintherapie [d]	1	214	MD -1,00 [-1,88; -0,12]	0,03	-	+++0 ^c
SBP [mmHg] (30–60 min)	2	1139	MD -2,04 [-6,43; 2,36]	0,36	0%	+++0 ^a
Erhöhter ICP pro Tag [h/d]	2	319	MD 0,00 [-0,70; 0,71]	0,99	0%	+++0 ^b
Erniedrigter CPP pro Tag [h/d]	2	319	MD -1,50 [-5,17; 2,17]	0,42	70%	+000 ^{a, c, d}

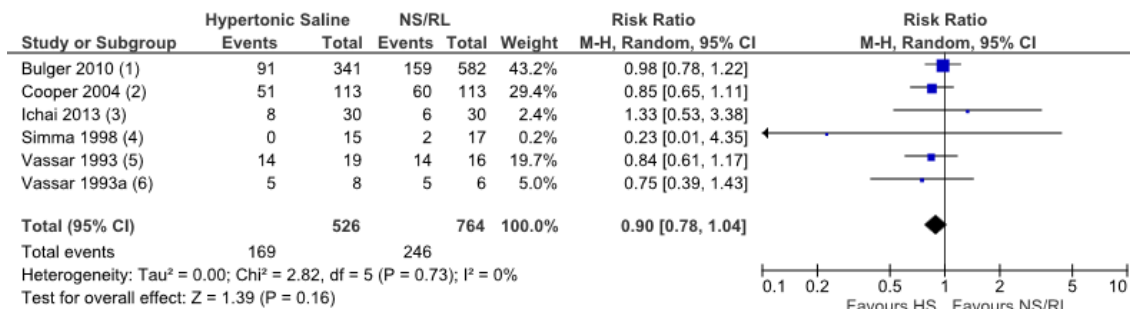
Die Ergebnisse sind dargestellt als relatives Risiko (RR, dichotome Daten) oder Mittelwertsdifferenz (MD, kontinuierliche Daten) mit 95%-Konfidenzintervallen. $RR < 1$ (Mortalität) und $RR > 1$ (gutes neurologisches Outcome) bedeuten eine Überlegenheit von Hypertonic Saline (HS); $MD > 0$ bedeutet größere Werte in den HS-Gruppen; $MD < 0$ bedeutet kleinere Werte in den HS-Gruppen. Die Qualität der Evidenz wurde vom Verfasser der systematischen Übersichtsarbeit nach den Empfehlungen der GRADE Working Group bewertet (++++ hoch; +++0 moderat, ++00 niedrig, +000 sehr niedrig).

Gründe für Abwertung der Evidenz: ^a Abwertung, da das Konfidenzintervall keinen Unterschied beinhaltet und einen geringen gegenteiligen Effekt nicht ausschließt; ^b Abwertung für unzureichende Evidenz über das Vorhandensein oder die Richtung eines Unterschieds der Therapieeffekte; ^c Abwertung für geringe Präzision des Ergebnisses; ^d Abwertung für unerklärte statistische Heterogenität.

CPP – zerebraler Perfusionsdruck (cerebral perfusion pressure); I² – Test für statistische Heterogenität; ICP – intrakranieller Druck (intracranial pressure); S – Studienanzahl; SBP – systolischer Blutdruck (systolic blood pressure).

3.5.2 Primäre Outcomes

Analyse 2.1: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 1: Mortalität, Studienende, RCTs



Footnotes

- (1) at 6 months
- (2) at 6 months
- (3) at 6 months
- (4) at hospital-discharge
- (5) at hospital-discharge
- (6) at hospital-discharge

Abbildung 20 Forest-Plot des Vergleichs 2: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 1: Mortalität zum Ende des Studien-Follow-up, RCTs.

Es wurden 6 Studien identifiziert, die dieses Outcome berichten (Bulger et al., 2010, Cooper et al., 2004, Ichai et al., 2013, Simma et al., 1998, Vassar et al., 1993a, Vassar et al., 1993b). Von 1290 Patienten (94,6 % der Patienten in diesem Vergleich) haben 526 HS erhalten und 764 NS oder RL als Kontrolltherapie. Die Mortalität war nicht signifikant unterschiedlich (RR 0,90 [0,78; 1,04]; $p = 0,16$). Unter den Studien war keine statistische Heterogenität ($\chi^2 = 2,82$; $I^2 = 0\%$).

In der TSA wurde eine erforderliche Fallzahl von 3885 Patienten errechnet, um eine relative Risikoreduktion von 20 % mit einer statistischen Power von 80 % widerlegen zu können. Diese wurde nicht erreicht (Abbildung 21).

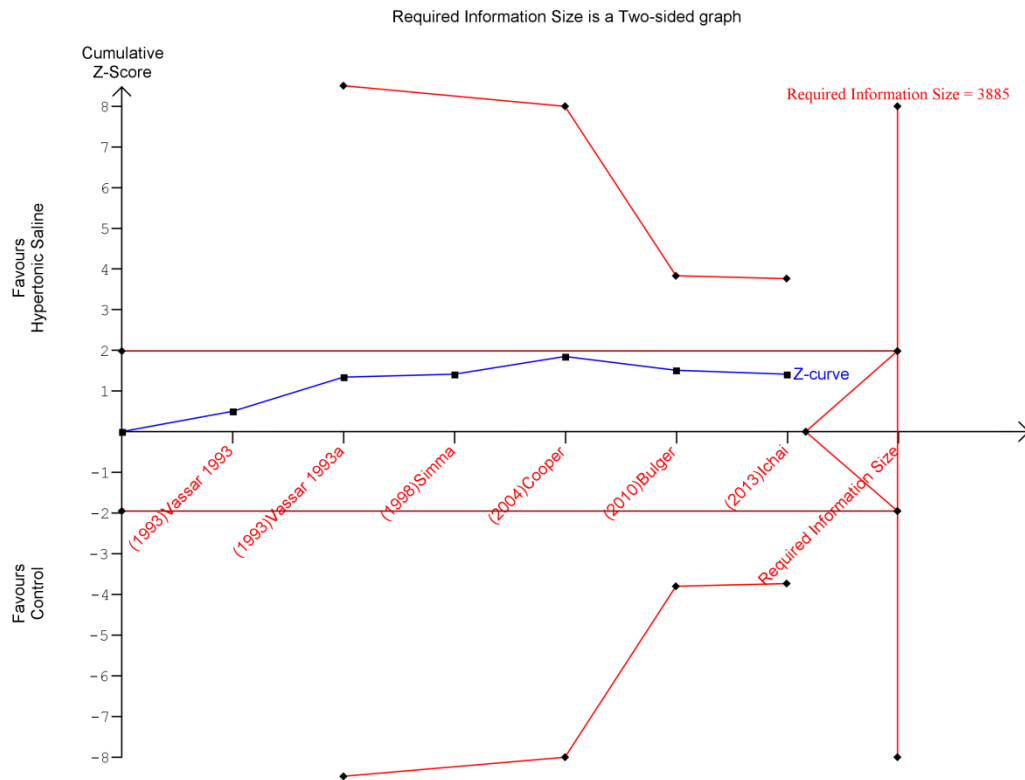
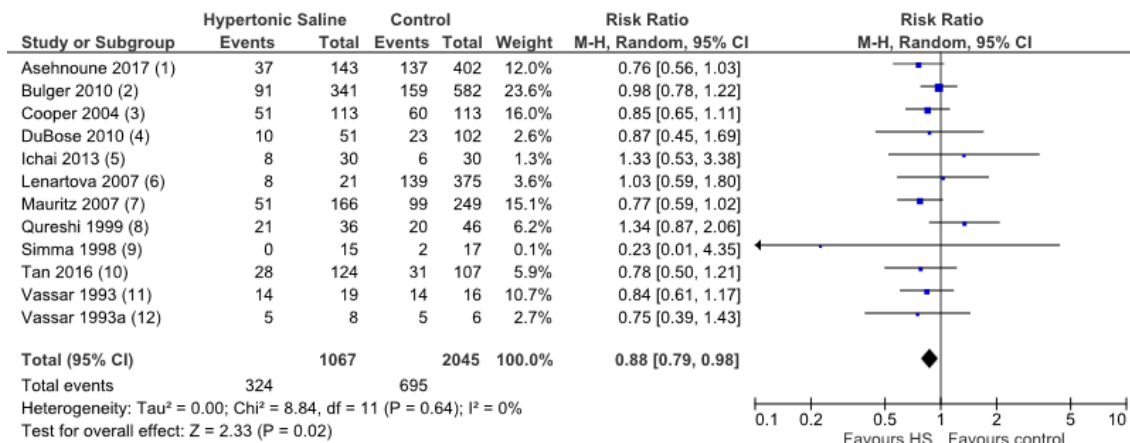


Abbildung 21 Trial Sequential Analysis (TSA) von Vergleich 2: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 1: Mortalität, Studienende. Die TSA wurde durchgeführt, um mit einer statistischen Power von 80 % eine relative Risikoreduktion von 20 % zu bestätigen oder zu verwerfen. Die kumulative Z-Kurve (blaue Kurve) hat das Signifikanzniveau (dunkelrote, horizontale Linien $Z = 1,96$) nicht erreicht. Die erforderliche Fallzahl (Required Information Size = 3885, hellrote, vertikale Linie) wurde nicht erreicht. Trial Sequential Monitoring Boundaries und Futility Boundaries wurden nicht gekreuzt (hellrote Kurven).

Analyse 2.2: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 1: Mortalität, Studienende, RCTs und NCTs



Footnotes

- (1) at 90 days
- (2) at 6 months
- (3) at 6 months
- (4) at hospital-discharge
- (5) at 6 months
- (6) at 90 days
- (7) at 90 days
- (8) at hospital-discharge
- (9) at 3 months
- (10) at hospital-discharge
- (11) at hospital-discharge
- (12) at hospital-discharge

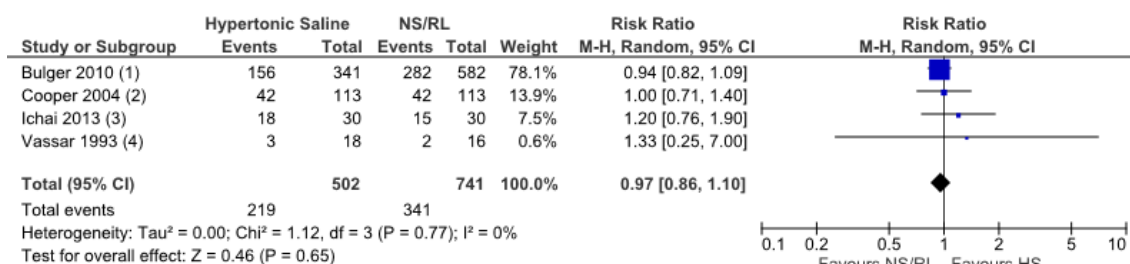
Abbildung 22 Forest-Plot des Vergleichs 2: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 1: Mortalität zum Ende des Studien-Follow-up, RCTs und NCTs.

In 5 retrospektiven Beobachtungsstudien (Asehnoune et al., 2017, Lenartova et al., 2007, Mauritz et al., 2007, Qureshi et al., 1999, Tan et al., 2016) und einer prospektiven Beobachtungsstudie im Matched-Pairs-Design (DuBose et al., 2010) mit insgesamt 1822 Patienten, wurden Daten zur Langzeitmortalität beschrieben. Das Ergebnis unter Einschluss dieser NCTs weicht nicht signifikant ($p = 0,79$) vom Ergebnis der RCTs ab. In der gemeinsamen Auswertung von allen RCTs und NCTs stellt sich eine signifikant niedrigere Mortalität in der HS-Gruppe dar ($RR\ 0,88\ [0,79; 0,98]$; $p = 0,02$; $I^2 = 0\%$).

Dadurch, dass nichtrandomisierte Studien mit einer Gewichtung von 45,4% in diese Metaanalyse eingehen, ist in dieser Metaanalyse Bias sehr wahrscheinlich. Jedoch ist keine statistische Heterogenität unter den Studien und die Tendenz der RR bis auf zwei kleinere Studien mit geringen Fallzahlen (Ichai et al., 2013, Qureshi et al., 1999) konsistent. Zudem wäre die Richtung der Verzerrung eher in Richtung einer Unterschätzung von HS zu erwarten, da in der HS-Therapiegruppe ein höherer Anteil schwererer Verletzungen und auf Standardtherapiemaßnahmen weniger ansprechende Patienten denk-

bar sind (Qureshi 1999: höherer Anteil an computertomografisch detektierten Massenläsionen; Tan 2016: niedrigere GCS-Werte, höherer initial gemessener ICP, höhere Rate an Kraniektomieoperationen). In dieser Metaanalyse wurden nicht-adjustierte relative Häufigkeiten der Mortalität ausgewertet, alle 3 NCTs, die adjustierte Mortalitätsdaten berichteten, zeigten, dass die Daten in Richtung einer Unterschätzung von HS verzerrt sein könnten (Asehnoune et al., 2017, DuBose et al., 2010, Qureshi et al., 1999). Asehnoune et al. (2017) präsentierten um Störfaktoren wie Verletzungsschwere und Begleitverletzungen adjustierte Überlebensdaten (nicht-adjustierte Hazard Ratio [HR] 1,43 [0,99; 2,06]; $p = 0,05$; Propensity-Score-Matching adjustierte HR 1,74 [1,36; 2,23]; $p < 0,001$; multivariate Analyse HR 1,98 [1,3; 32,96]; $p < 0,001$). In der Studie von DuBose et al. (2010) war nach Stratifizierung nach AIS, ISS und GCS in der Gruppe mit $GCS \leq 8$ und Kopf-AIS ≥ 3 ein Trend zur Überlegenheit von HS zu erkennen (vor Stratifizierung: 19,6 % vs. 22,5 %, $p = 0,68$; nach Stratifizierung: 20,5 % vs. 42,5 %, $p = 0,19$). Die unkorrigierten Überlebensdaten von Qureshi et al. (1999) tendieren eher zu einem nachteiligen Effekt durch HS, nach Adjustierung für potentielle Confounder zeigt sich ein Überlebensvorteil bei Patienten, die HS erhalten haben (OR 2,1; $p = 0,048$). Die visuelle Interpretation eines Funnel Plots lieferte keinen Hinweis auf einen möglichen Publication Bias (Anhang, Abbildung 83).

Analyse 2.3: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 2: gutes neurologisches Outcome ($GOS \geq 4$, $GOSE \geq 5$), Studienende, RCTs



Footnotes

- (1) at 6 months
- (2) at 6 months
- (3) at 6 months
- (4) at hospital-discharge

Abbildung 23 Forest-Plot des Vergleichs 2: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 2: gutes neurologisches Outcome ($GOS \geq 4$; $GOSE \geq 5$) zum Ende des Studien-Follow-up, RCTs.

Es wurden 4 Studien identifiziert, die dieses Outcome berichten (Bulger et al., 2010, Cooper et al., 2004, Ichai et al., 2013, Vassar et al., 1993b). Von 1243 Patienten (91,2 % der Patienten in diesem Vergleich) waren 502 in der HS-Therapiegruppe und 743 in der Kontrollgruppe. Es bestand kein Unterschied im neurologischen Outcome (RR 0,97 [0,86; 1,10]; $p = 0,65$). Unter den Studien war keine statistische Heterogenität ($\chi^2 = 1,12$; $I^2 = 0\%$).

In der TSA wurde eine erforderliche Fallzahl von 558 Patienten errechnet, um eine relative Risikoreduktion von -20 % mit einer statistischen Power von 80 % widerlegen zu können. Die erforderliche Fallzahl wurde überschritten, sodass davon ausgegangen werden kann, dass eine relative Risikoreduktion von -20 % durch die untersuchte HS-Therapie nicht erreicht werden kann (Abbildung 24). Eine Sensitivitätsanalyse hierzu ergab eine erforderliche Fallzahl von 3526, welche nicht erreicht wurde (Futility Boundary nicht gekreuzt, Anhang, Tabelle 65). Die analysierte Fallzahl ist somit zu gering, um eine relative Risikoreduktion von -10 % zu widerlegen.

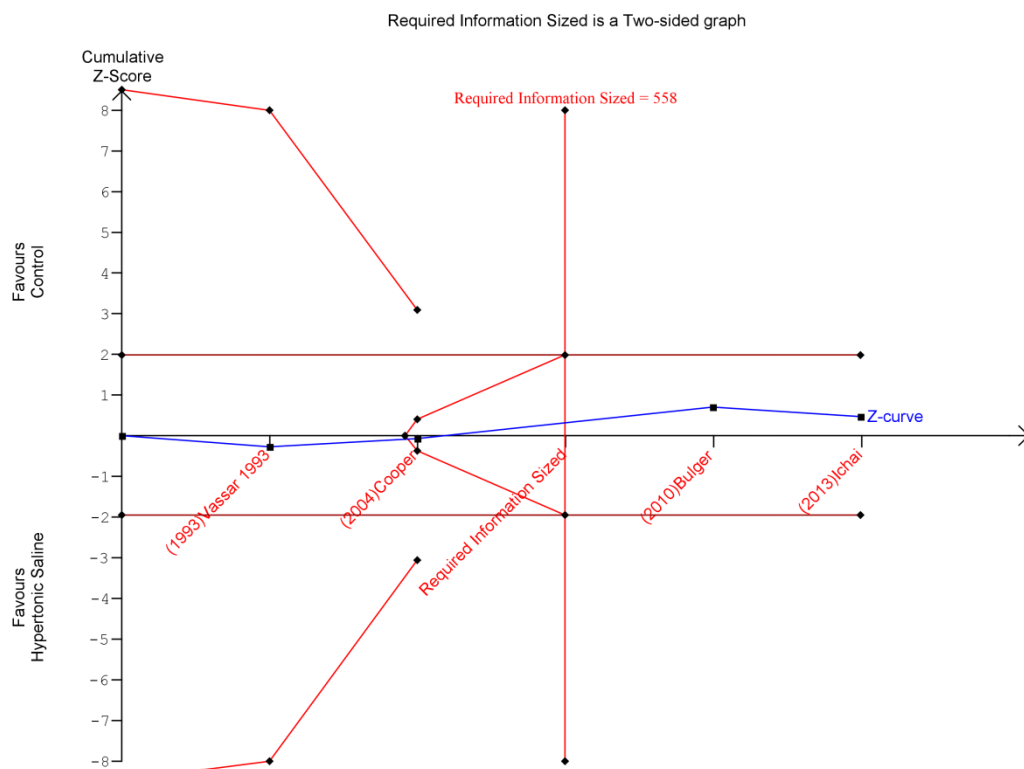
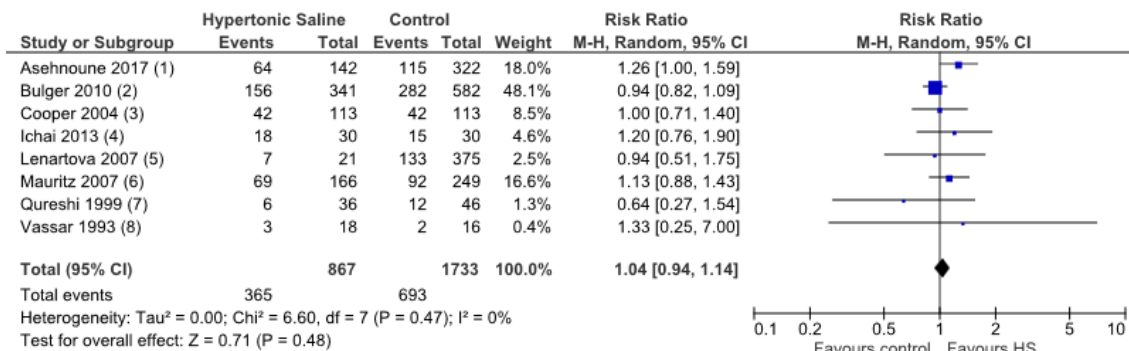


Abbildung 24 Trial Sequential Analysis (TSA) von Vergleich 2: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 2: gutes neurologisches Outcome, Studienende. Die TSA wurde durchgeführt, um mit einer statistischen Power von 80 % eine relative Risikoreduktion von -20 % zu bestätigen oder zu verwerfen. Die kumulative Z-Kurve (blaue Kurve) hat das Signifikanzniveau (dunkelrote, horizontale Linien $Z = 1,96$) nicht erreicht. Die erforderliche Fallzahl (Required Information Size=558, hellrote, vertikale Linie) wurde erreicht. Die Futility Boundaries wurden gekreuzt, die Trial Sequential Monitoring Boundaries wurden nicht gekreuzt (hellrote Kurven).

Analyse 2.4: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 2: gutes neurologisches Outcome ($GOS \geq 4$, $GOSE \geq 5$), Studienende, RCTs und NCTs



Footnotes

- (1) at 90 days
- (2) at 6 months
- (3) at 6 months
- (4) at 6 months
- (5) at 90 days
- (6) at 90 days
- (7) at hospital-discharge
- (8) at hospital-discharge

Abbildung 25 Forest-Plot des Vergleichs 2: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 2: gutes neurologisches Outcome ($GOS \geq 4$; $GOSE \geq 5$) zum Ende des Studien-Follow-up, RCTs und NCTs.

In 4 retrospektiven Beobachtungsstudien (Asehnoune et al., 2017, Lenartova et al., 2007, Mauritz et al., 2007, Qureshi et al., 1999) mit insgesamt 1357 Patienten wurden Daten zum neurologischen Langzeitergebnis beschrieben. Das Ergebnis unter Einschluss dieser NCTs weicht nicht signifikant ($p = 0,42$) vom Ergebnis der RCTs ab. Es bestand kein Unterschied im neurologischen Outcome (RR 1,04 [0,94; 1,14]; $p = 0,48$; $I^2 = 0\%$).

NCTs gehen mit einer Gewichtung von insgesamt 38,4 % in die Metaanalyse ein, was eine Verzerrung der Daten sehr wahrscheinlich macht. Bias in Richtung einer Unterschätzung von HS wäre durch ungleiche Ausgangsgruppen denkbar. In der Metaanalyse wurden nicht-adjustierte Daten ausgewertet. Die einzige der NCTs, die adjustierte Daten berichtet (Qureshi et al., 1999), identifizierte in einer logistischen Regressionsmethode HS als unabhängigen GOS-determinierenden Faktor mit günstigem Einfluss auf das neurologische Ergebnis ($p = 0,158$). Die in dieser Metaanalyse ausgewerteten nicht-adjustierten Daten hingegen tendieren in dieser Studie eher zu einer Unterlegenheit von HS.

3.5.3 Main Outcomes

Analyse 2.5: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 3: maschinelle Beatmung, Dauer [d], ohne Zeitpunkt, RCTs

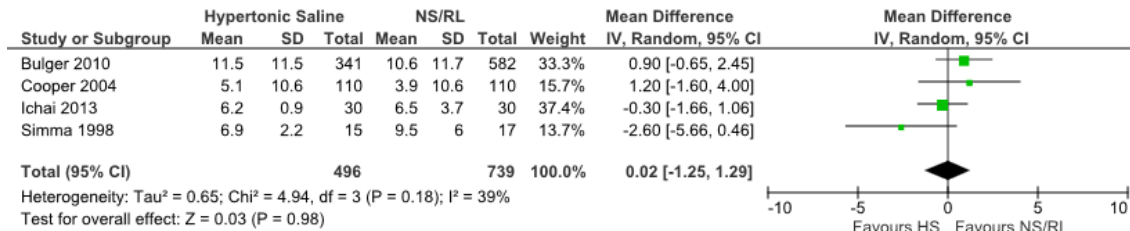
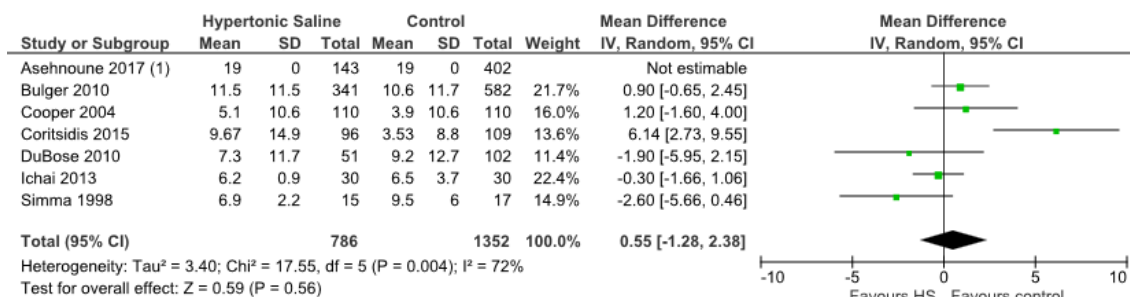


Abbildung 26 Forest-Plot des Vergleichs 2: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 3: maschinelle Beatmung, Dauer [d], RCTs.

Es wurden 4 Studien identifiziert, die dieses Outcome berichten (Bulger et al., 2010, Cooper et al., 2004, Ichai et al., 2013, Simma et al., 1998). Von 1235 Patienten (90,6 % der Patienten in diesem Vergleich) haben 496 HS erhalten und 739 NS oder RL als Kontrolltherapie. Es bestand kein Unterschied in der Dauer der maschinellen Beatmung (MD 0,02 [-1,25; -1,29]; $p = 0,98$). Unter den Ergebnissen der 4 Studien war moderate statistische Heterogenität ($\chi^2 = 4,94$; $I^2 = 39\%$). Die Daten aus der Studie von Cooper et al. (2004) waren mit Median und p-Wert gegeben. Durch Ausschluss dieser Studie in einer Sensitivitätsanalyse wird das Ergebnis nicht maßgeblich beeinflusst (MD -0,25 [-1,78; -1,29]; $p = 0,79$, Anhang, Tabelle 63).

Analyse 2.6: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 3: maschinelle Beatmung, Dauer [d], ohne Zeitpunkt, RCTs und NCTs



Footnotes

(1) Data given as median/IQR. SD could not be determined from p-value because difference in means is 0.

Abbildung 27 Forest-Plot des Vergleichs 2: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 3: maschinelle Beatmung, Dauer [d], RCTs und NCTs.

Drei NCTs mit 812 Patienten wurden zur Auswertung der Beatmungsdauer identifiziert (Coritsidis et al., 2015, DuBose et al., 2010). Die gemeinsame Auswertung mit den RCTs umfasst 7 Studien mit 2138 Patienten. Es bestand kein Unterschied in der Beatmungsdauer (MD 0,55 [-1,28; 2,38]; $p = 0,56$). Dieses Ergebnis unterscheidet sich nicht signifikant von der Metaanalyse der RCTs (Analyse 2.5, $p = 0,64$). Die statistische Heterogenität in der Metaanalyse war wesentlich ($\chi^2 = 17,55$; $I^2 = 72\%$). Es wurden Subgruppenanalysen erstellt (Anhang, Abbildungen 84–86). Die Beatmungsdauer in der HS-Gruppe war in der pädiatrischen Studie (Simm et al., 1998) geringer als in den Studien, die mit Erwachsenen durchgeführt wurden. Dieser Unterschied erreichte die Signifikanzgrenze ($p = 0,04$), die statistische Heterogenität konnte dadurch jedoch nicht hinreichend erklärt werden ($\chi^2 = 13,61$; $I^2 = 71\%$ unter den Studien an Erwachsenen). Subgruppenanalysen nach Bolus- bzw. kontinuierlicher Infusion ($p = 0,91$) sowie nach präklinischer bzw. klinischer Infusion ($p = 0,71$) zeigten keine Unterschiede. Die stärkste Abweichung in dieser Analyse zeigte die Studie von Coritsidis et al. (2015). In der Studie war in der HS-Gruppe die nicht-adjustierte Beatmungsdauer signifikant länger, zudem sind signifikant mehr Pneumonien aufgetreten. Durch das retrospektive Design ist jedoch eine Selektion von schwereren Krankheitsverläufen durch die HS-Therapie und somit eine Verzerrung wahrscheinlich. Durch Ausschluss der Studie konnte die Heterogenität erklärt werden (MD -0,12 [-1,30; 1,06]; $p = 0,84$; $I^2 = 31\%$).

Analyse 2.7: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 4: Katecholamintherapie, Dauer [d], ohne Zeitpunkt, RCTs

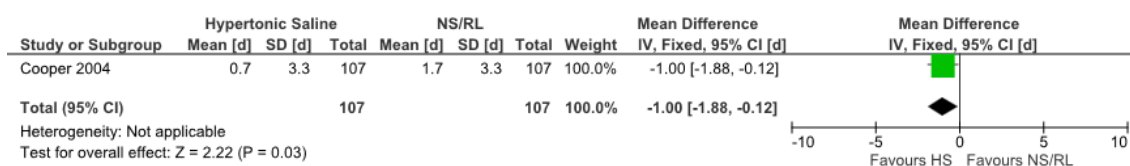


Abbildung 28 Forest-Plot des Vergleichs 2: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 4: Katecholamintherapie, Dauer [d], RCTs.

Eine RCT (Cooper et al., 2004), in der jeweils 107 Patienten HS bzw. RL als Kontrolltherapie erhalten haben berichtete Daten zu diesem Outcome. Die Dauer der Katecholamintherapie war in der HS-Gruppe signifikant kürzer (MD -1,00 [-1,88; -0,12]; $p = 0,03$).

Analyse 2.8: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 4: Katecholamintherapie, Dauer [d], ohne Zeitpunkt, RCTs und NCTs

Keine NCT berichtete Daten über die Dauer der Katecholamintherapie.

Analyse 2.9: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 5: SBP [mmHg], mittlere Zeitpunkte (30–60 min), RCTs

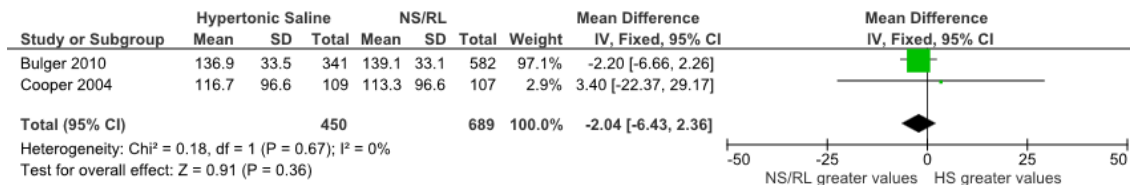


Abbildung 29 Forest-Plot des Vergleichs 2: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 5: SBP (30–60 min) [mmHg], RCTs.

Zwei Studien mit 1139 Patienten berichteten dieses Outcome (Bulger et al., 2010, Cooper et al., 2004). Es bestand kein signifikanter Unterschied im systolischen Blutdruck nach 30–60 min bzw. bei Krankenhausaufnahme nach präklinischer Therapie (MD -2,04 [-6,43; 2,36]; $p = 0,36$). Unter den Daten der 2 Studien war keine statistische Heterogenität ($\chi^2 = 0,18$; $I^2 = 0\%$). Eine Sensitivitätsanalyse, in der die als Median und IQR gegebenen Daten ausgeschlossen wurden (Cooper et al., 2004), erzielte kein maßgeblich abweichendes Ergebnis ($p = 0,96$, Anhang, Tabelle 63).

Analyse 2.10: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 5: SBP [mmHg], mittlere Zeitpunkte (30–60 min), RCTs und NCTs

Keine NCT berichtete den systolischen Blutdruck nach 30–60 min.

Analyse 2.11: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 6: erhöhter ICP pro Tag [h/d], ohne Zeitpunkt, RCTs

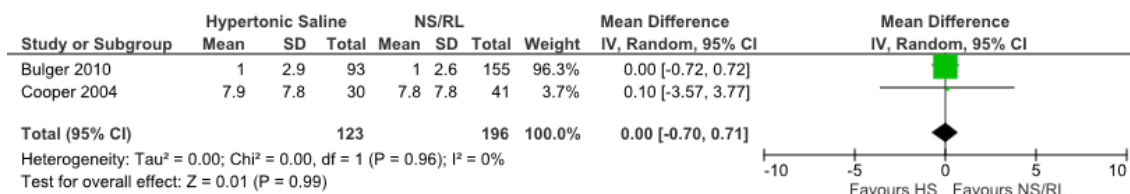


Abbildung 30 Forest-Plot des Vergleichs 2: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 6: Dauer erhöhten ICPs pro Tag [h/d], RCTs.

Daten von 2 Studien mit 319 Patienten gingen in diese Metaanalyse ein (Bulger et al., 2010, Cooper et al., 2004). Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Dauer des täglich erhöhten ICPs (MD 0,00 [-0,70; 0,71]; $p = 0,99$). Unter den Daten der 2 Studien war keine statistische Heterogenität ($\chi^2 = 0,00$; $I^2 = 0\%$). Eine Sensitivitätsanalyse, in der die als Median und IQR gegebenen Daten ausgeschlossen wurden (Cooper et al., 2004), erzielte kein maßgeblich abweichendes Ergebnis ($p = 0,99$, Anhang, Tabelle 63).

Analyse 2.12: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 6: erhöhter ICP pro Tag [h/d], ohne Zeitpunkt, RCTs und NCTs

Keine NCT berichtete Daten über die Dauer des täglich erhöhten ICPs.

Analyse 2.13: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 7: CPP-Erniedrigung pro Tag [h/d], ohne Zeitpunkt, RCTs

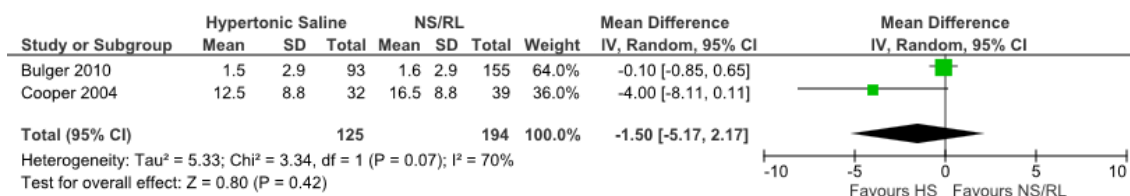


Abbildung 31 Forest-Plot des Vergleichs 2: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 7: Dauer erniedrigten CPPs pro Tag [h/d], RCTs.

Daten von 2 Studien mit 319 Patienten wurden zur Auswertung dieses Outcomes identifiziert (Bulger et al., 2010, Cooper et al., 2004). Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Dauer des täglich verminderten CPPs (MD -1,50 [-5,17; 2,17]; $p = 0,42$). Unter den Ergebnissen der 2 Studien war wesentliche statistische Heterogenität ($\chi^2 = 3,34$; $I^2 = 70\%$). Eine Sensitivitätsanalyse, in der die als Median und IQR gegebenen Daten ausgeschlossen wurden (Cooper et al., 2004), erzielte kein maßgeblich abweichendes Ergebnis ($p = 0,46$, Anhang, Tabelle 63).

Analyse 2.14: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 7: CPP-Erniedrigung pro Tag [h/d], ohne Zeitpunkt, RCTs und NCTs

Keine NCT berichtete Daten über die Dauer des täglich verminderten CPPs.

3.5.4 Übersichtstabelle ergänzender Ergebnisse

Tabelle 15 Ergänzende Ergebnisse im Vergleich 2: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas

Outcome	S	N	Effektschätzer	P	I ²
8. Krankenhausverweildauer [d] ohne Zeitpunkt	3	1177	MD 0,75 [-0,67; 2,17]	0,30	0%
9. Intensivstationsverweildauer [d] ohne Zeitpunkt	3	1015	MD -0,99 [-3,55; 1,58]	0,45	54%
10. maschinelle Beatmung, Anzahl ohne Zeitpunkt	0	0	RR -	-	-
11. Katecholamintherapie, Anzahl ohne Zeitpunkt	1	60	RR 0,89 [0,72; 1,10]	0,28	-
12. Multiorganversagen ohne Zeitpunkt	0	0	RR -	-	-
13. MODS ohne Zeitpunkt	1	923	MD 0,00 [-1,25; 1,25]	1,00	-
14. ICP [mmHg] frühe Zeitpunkte (30–60 min, Nadir)	1	36	MD -4,11 [-6,84; -1,38]	0,003	-
15. ICP [mmHg] späte Zeitpunkte (90–120 min)	0	0	MD -	-	-
16. CPP [mmHg] frühe Zeitpunkte (30–60 min)	1	36	MD 7,50 [1,96; 13,04]	0,008	-
17. CPP [mmHg] späte Zeitpunkte (90–120 min)	1	36	MD 0,00 [-5,75; 5,75]	1,00	-
18. pBtO₂ [mmHg] frühe Zeitpunkte (30–60 min)	0	0	MD -	-	-
19. pBtO₂ [mmHg] späte Zeitpunkte (90–120 min)	0	0	MD -	-	-
20. Dauer des ICP-senkenden Effekts [h] ohne Zeitpunkt	0	0	MD -	-	-
21. Therapieversagen ohne Zeitpunkt	1	36	RR 0,20 [0,05; 0,79]	0,02	-
22. SBP [mmHg] frühe Zeitpunkte (0–15 min)	0	0	MD -	-	-
23. SBP [mmHg] späte Zeitpunkte (6–24 h)	0	0	MD -	-	-
24. MAP [mmHg] frühe Zeitpunkte (0–15 min)	0	0	MD -	-	-
25. MAP [mmHg] mittlere Zeitpunkte (30–60 min)	0	0	MD -	-	-
26. MAP [mmHg] späte Zeitpunkte (6–24 h)	0	0	MD -	-	-
27. HF [1/min] frühe Zeitpunkte (0–15 min)	0	0	MD -	-	-
28. HF [1/min] mittlere Zeitpunkte (30–60 min)	0	0	MD -	-	-

Outcome	S	N	Effektschätzer	P	I ²
29. HF [1/min] späte Zeitpunkte (6–24 h)	0	0	MD -	-	-
30. Serum-Natrium [mmol/L] frühe Zeitpunkte (0–15 min)	0	0	MD -	-	-
31. Serum-Natrium [mmol/L] mittlere Zeitpunkte (30–60 min)	4	1195	MD 6,25 [4,23; 8,27]	<0,00001	92%
32. Serum-Natrium [mmol/L] späte Zeitpunkte (6–24 h)	1	226	MD 2,00 [1,17; 2,83]	<0,00001	-
33. Serum-Osmolalität [mOsm/kg] frühe Zeitpunkte (0–15 min)	0	0	MD -	-	-
34. Serum-Osmolalität [mOsm/kg] mittlere Zeitpunkte (30–60 min)	2	70	MD 7,96 [6,02; 9,90]	<0,00001	0%
35. Serum-Osmolalität [mOsm/kg] späte Zeitpunkte (6–24 h)	0	0	MD -	-	-
36. Volumenbilanz [L] (in den ersten 24 h)	1	34	MD -1,45 [-2,60; -0,30]	0,01	-
37. Urinausscheidung [L] (in den ersten 24 h)	0	0	MD -	-	-
38. Infusionsvolumen [L] (während Transport oder Resuscitation)	1	923	MD 0,03 [-0,06; 0,12]	0,49	-
39. Infusionsvolumen [L] (in den ersten 24 h)	3	989	MD -0,56 [-1,12; -0,00]	0,05	12%

S: Anzahl der ausgewerteten Studien; N: Anzahl der ausgewerteten Teilnehmer bzw. Episoden; I²: Test für statistische Heterogenität.

CPP – zerebraler Perfusionsdruck (cerebral perfusion pressure); HF – Herzfrequenz; ICP – intrakranieller Druck (intracranial pressure); MAP – mittlerer arterieller Druck (mean arterial pressure); MD – Mittelwertsdifferenz; MODS – Multi Organ Dysfunction Score; pBtO₂ – Sauerstoffpartialdruck im Hirngewebe (partial pressure of O₂ in brain tissue); RR – Relatives Risiko; SBP- systolischer Blutdruck (systolic blood pressure).

3.5.5 Sekundäre Outcomes

Krankenhaus- und Intensivstationsverweildauer

Daten zur Verweildauer im Krankenhaus (Bulger et al., 2010, Cooper et al., 2004, Simma et al., 1998) bzw. auf der Intensivstation wurden von jeweils 3 RCTs (Bulger et al., 2010, Ichai et al., 2013, Simma et al., 1998) analysiert. Es bestanden zwischen den Therapiegruppen keine signifikanten Unterschiede in der Krankenhausverweildauer (MD 0,75 d [-0,67; 2,17]; p = 0,30) oder Intensivstationsverweildauer (MD -0,99 d [-3,55; 1,58]; p = 0,45, Anhang, Abbildungen 87 und 89). Die Analyse der Krankenhausverweildauer tendiert unter Einschluss von 3 NCTs (Coritsidis et al., 2015, DuBose et al., 2010, Qureshi et al., 1999) zu einer Überlegenheit der Kontrollgruppe (MD 1,94 d [-0,80; 4,68]; p = 0,17, Anhang, Abbildung 88). In Subgruppenanalysen unter Einschluss der 3 NCTs bestanden keine signifikanten Unterschiede (Kinder/Erwachsene

p = 0,43; Bolus-/kontinuierliche Infusion p = 0,93; präklinisches/klinisches Setting p = 0,55, Daten nicht gezeigt). Das Ergebnis der Intensivstationsverweildauer zeigt unter Einschluss von 3 NCTs (Asehnoune et al., 2017, DuBose et al., 2010, Qureshi et al., 1999) ebenfalls keinen Unterschied zwischen den Therapiegruppen (MD -0,20 d [-1,95; 1,55]; p = 0,82, Anhang, Abbildung 90).

Maschinelle Beatmung

Keine Studie berichtete die Anzahl der beatmeten Patienten (zur Dauer der Beatmungstherapie vgl. Main Outcomes, Analysen 2.5 und 2.6).

Katecholamintherapie

Aus einer RCT (Ichai et al., 2013) und 2 NCTs (Coritsidis et al., 2015, Qureshi et al., 1999) wurden die Anzahl der durch Katecholamine kreislaufunterstützten Patienten analysiert. Es bestand kein signifikanter Unterschied (RR 0,89 [0,72; 1,10]; p = 0,28). Dieses Ergebnis weicht unter Einschluss der NCTs nicht maßgeblich ab (RR 1,32 [0,67; 2,61]; p = 0,46) (Daten nicht gezeigt, zur Dauer der Katecholamintherapie vgl. Main Outcomes, Analysen 2.7 und 2.8).

Multiorganversagen

Daten zum Auftreten von Multiorganversagen wurden in einer RCT (Bulger et al., 2010) in Form des Multiorgan Dysfunction Scores beschrieben. Keine Studie beschrieb die Anzahl von Patienten, die ein Multiorganversagen entwickelten. Es bestand kein Unterschied im Multi Organ Dysfunction Score (MD 0,00 [-1,25; 1,25]; p = 1,00) zwischen Therapie- und Kontrollgruppe (Daten nicht gezeigt).

Zerebrale Perfusionsparameter

Eine pädiatrische RCT (Fisher et al., 1992) konnte zur Analyse von ICP, CPP und der Rate an Therapieversagen verwendet werden. Keine Studie berichtete Daten über pBtO₂ und die Dauer des ICP-senkenden Effekts. HS war nach 30–60 min gegenüber NS in den Effekten auf ICP (MD -4,11 mmHg [-6,84; -1,38]; p = 0,003) und CPP (MD 7,50 mmHg [1,96; 13,04]; p = 0,008) überlegen. Es bestand kein Unterschied im CPP nach 90–60 min (MD 0,00 mmHg [-5,75; 5,75]; p = 1,00). Die Rate an Episoden erhöhten ICPs, die nicht erfolgreich therapiert werden konnten, war nach HS-Therapie signifikant geringer (RR 0,20 [0,05; 0,79]; p = 0,02) (Daten nicht gezeigt, zur Dauer des erhöhten ICPs/erniedrigten CPPs pro Tag vgl. Main Outcomes, Analyse 2.11–2.14).

Hämodynamische Parameter

Keine der Studien in diesem Vergleich berichtete Daten zu Blutdruck oder Herzfrequenz.

Laborparameter

In der Analyse des Natriumspiegels wurden in den mittleren Zeitpunkten (30–60 min bzw. bei Krankenhausaufnahme nach präklinischer Therapie) 4 RCTs (Bulger et al., 2010, Cooper et al., 2004, Fisher et al., 1992, Shackford et al., 1998), in den späten Zeitpunkten eine RCT ausgewertet (Cooper et al., 2004). Die Serum-Osmolalität wurde von 2 RCTs (Fisher et al., 1992, Shackford et al., 1998) für die mittleren Zeitpunkte berichtet. Es lagen keine Daten zur Beurteilung von Natrium und Osmolalität unmittelbar nach der Infusion (0–15 min) bzw. der Osmolalität nach 6–24 h vor. Zu allen analysierten Zeitpunkten waren unter den Patienten, die HS erhalten haben, die Messwerte von Natrium (mittlere Zeitpunkte MD 6,25 mmol/L [4,23; 8,27]; $p < 0,0001$; späte Zeitpunkte MD 2,00 mmol/L [1,17; 2,83]; $p < 0,0001$) und Osmolalität (mittlere Zeitpunkte MD 7,96 mOsm/kg [6,02; 9,90]; $p < 0,0001$) höher (Anhang, Abbildungen 91, 93 und 94). Subgruppenanalysen zum Natriumspiegel in den mittleren Zeitpunkten zeigten höhere Natriumwerte in den Studien, in denen HS präklinisch appliziert wurde und die Blutentnahme bei Krankenhausaufnahme analysiert wurde, als in den Studien, in denen eine Blutentnahme 30–60 min nach innerklinischer HS-Infusion analysiert wurde ($p < 0,00001$, Anhang, Abbildung 92). Es bestanden keine signifikanten Unterschiede in den Subgruppen mit Kindern bzw. Erwachsenen ($p = 0,16$, Daten nicht gezeigt).

Volumenbilanz, Infusions- und Ausscheidungsvolumina

Drei RCTs wurden identifiziert, die Daten zur Volumenbilanz der ersten 24 Stunden (Shackford et al., 1998), zum Infusionsvolumen während des Transports nach präklinischer HS-Infusion (Bulger et al., 2010) bzw. zum Infusionsvolumen in den ersten 24 Stunden (Bulger et al., 2010, Shackford et al., 1998, Simma et al., 1998) berichteten. Keine Studie enthielt Daten zum Ausscheidungsvolumen. In den HS-Gruppen waren die Volumenbilanz (MD -1,45 L [-2,60; -0,30]; $p = 0,01$, Daten nicht gezeigt) und das Infusionsvolumen geringer (MD -0,56 L [-1,12; -0,00]; $p = 0,05$, Anhang, Abbildung 95). Im infundierten Volumen während des Transports in ein Krankenhaus bestand kein signifikanter Unterschied (MD 0,03 L [-0,06; 0,12]; $p = 0,49$, Daten nicht gezeigt).

3.6 Vergleich 3: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie bei traumatisch hämorrhagischem Schock

3.6.1 Übersichtstabelle der Ergebnisse

Tabelle 16 Übersicht der Ergebnisse und Bewertung der Qualität der Evidenz durch GRADE

Outcome	S	N	Effektschätzer	P	I ²	GRADE
Primäre Outcomes						
Mortalität (Studienende)	7	1287	RR 0,94 [0,80; 1,11]	0,47	0%	+++0 ^a
Mortalität (24 h)	5	1201	RR 0,94 [0,75; 1,18]	0,60	35%	+++0 ^a
Sekundäre Outcomes						
Maschinellen Beatmung [d]	2	855	MD 0,73 [-0,87; 2,33]	0,37	0%	+++0 ^a
Katecholamintherapie [d]	1	214	MD -1,00 [-1,88; -0,12]	0,03	-	++++
SBP [mmHg] (30–60 min)	5	1149	MD 6,22 [0,73; 11,71]	0,03	0%	+++0 ^c
Laktat [mg/dl] (30–60 min)	1	37	MD -0,25 [-1,14; 0,64]	0,58	-	+++0 ^{a, b, c}
Multiorganversagen	1	246	RR 0,52 [0,11; 2,51]	0,41	-	++00 ^{a, c}

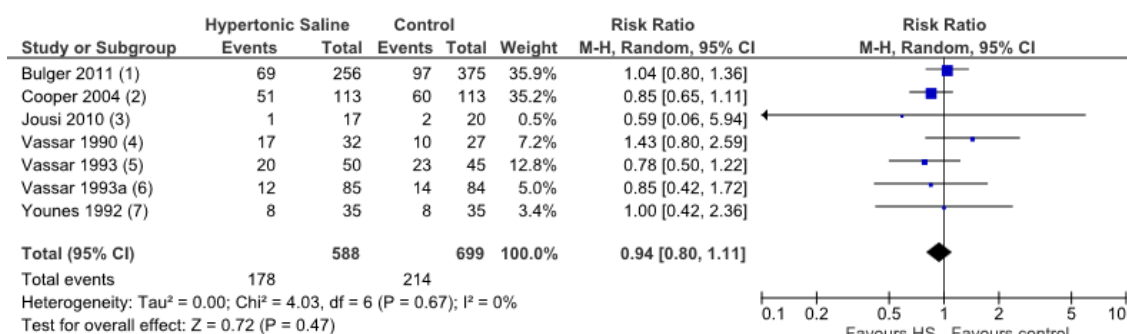
Die Ergebnisse sind dargestellt als relatives Risiko (RR, dichotome Daten) oder Mittelwertsdifferenz (MD, kontinuierliche Daten) mit 95%-Konfidenzintervallen. RR < 1 bedeutet eine Überlegenheit von Hypertonic Saline (HS); MD > 0 bedeutet größere Werte in den HS-Gruppen; MD < 0 bedeutet kleinere Werte in den HS-Gruppen. Die Qualität der Evidenz wurde vom Verfasser der systematischen Übersichtsarbeit nach den Empfehlungen der GRADE Working Group bewertet (++++ hoch; +++0 moderat, ++00 niedrig, +000 sehr niedrig).

Gründe für Abwertung der Evidenz: ^a Abwertung, da das Konfidenzintervall keinen Unterschied beinhaltet und einen geringen gegenteiligen Effekt nicht ausschließt; ^b Abwertung um 2 Kategorien für Biasrisiko, das die Richtung des Ergebnisses beeinflussen könnte; ^c Abwertung für geringe Präzision des Ergebnisses.

I² – Test für statistische Heterogenität; SBP – systolischer Blutdruck (systolic blood pressure)

3.6.2 Primäre Outcomes

Analyse 3.1: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 1: Mortalität, Studienende, RCTs



Footnotes

- (1) at 28 days
- (2) at 6 months
- (3) at hospital-discharge
- (4) at hospital-discharge
- (5) at hospital-discharge
- (6) at hospital-discharge
- (7) at hospital-discharge

Abbildung 32 Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 1: Mortalität zum Ende des Studien-Follow-up, RCTs.

Es wurden 7 Studien identifiziert, die Daten zur Langzeitmortalität berichten (Bulger et al., 2011a, Cooper et al., 2004, Jousi et al., 2010, Vassar et al., 1993a, Vassar et al., 1990, Vassar et al., 1993b, Younes et al., 1992). Von 1287 Patienten (77,0 % der Patienten in diesem Vergleich) haben 588 HS erhalten und 699 eine Kontrolltherapie. Die Mortalität im untersuchten Zeitraum war nicht signifikant unterschiedlich (RR 0,94 [0,80; 1,11]; $p = 0,47$). Unter den Studien war keine statistische Heterogenität ($\chi^2 = 4,03$; $I^2 = 0\%$). In einer Studie wurden 4 Patienten (entsprechend 0,3 % dieser Metaanalyse) mit einem hämorrhagischen Schock nichttraumatischer Ätiologie ausgewertet (3 gastrointestinale Blutung, 1 spontaner Hämatothorax). Der Ausschluss dieser Studie in einer Sensitivitätsanalyse erzielte kein maßgeblich abweichendes Ergebnis ($p = 0,99$, Anhang, Tabelle 64).

In der TSA wurde eine erforderliche Fallzahl von 1698 Patienten errechnet, um eine relative Risikoreduktion von 20 % mit einer statistischen Power von 80 % widerlegen zu können. Diese wurde nicht erreicht. Die Futility Boundary wurde geschnitten, sodass auch vor Erreichen der RIS davon ausgegangen werden kann, dass eine relative Risikoreduktion von 20 % durch die untersuchte HS-Therapie nicht erreicht werden kann

(Abbildung 33). Eine Sensitivitätsanalyse hierzu ergab eine erforderliche Fallzahl von 10 456, welche nicht erreicht wurde (Futility Boundary nicht gekreuzt, Anhang, Tabelle 65). Die analysierte Fallzahl ist somit zu gering, um eine relative Risikoreduktion von 10 % zu widerlegen.

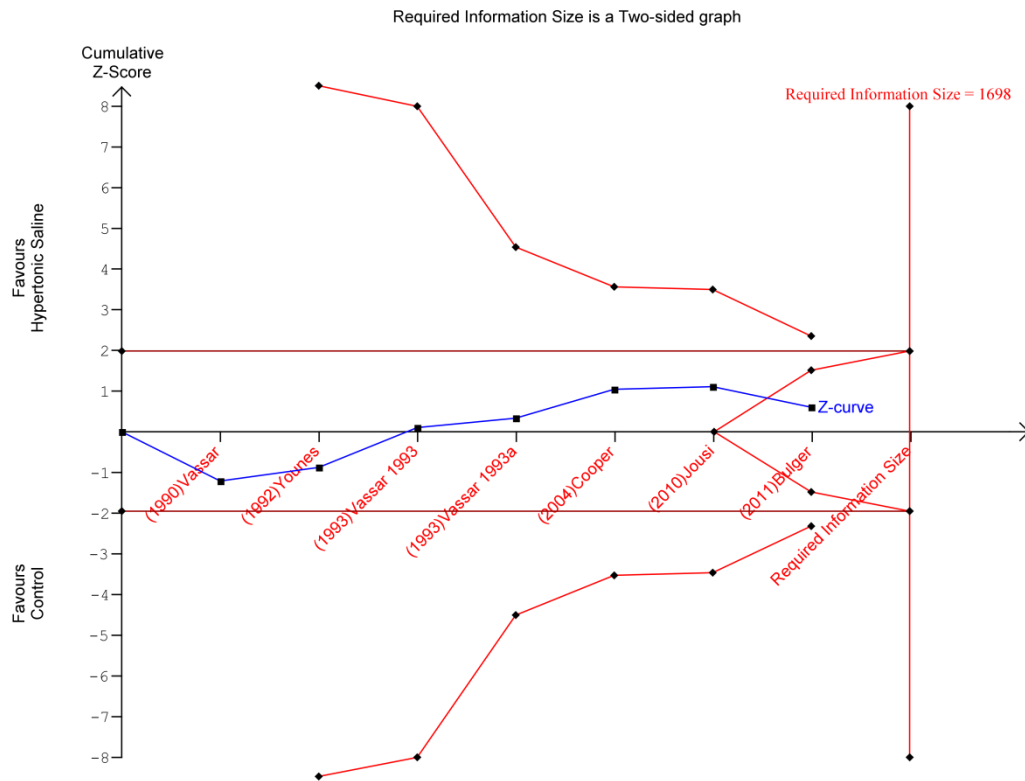


Abbildung 33 Trial Sequential Analysis (TSA) von Vergleich 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 1: Mortalität, Studienende. Die TSA wurde durchgeführt, um mit einer statistischen Power von 80 % eine relative Risikoreduktion von 20 % zu bestätigen oder zu verwerfen. Die kumulative Z-Kurve (blaue Kurve) hat das Signifikanzniveau (dunkelrote, horizontale Linien $Z = 1,96$) nicht erreicht. Die erforderliche Fallzahl (Required Information Size = 1698, hellrote, vertikale Linie) wurde nicht erreicht. Die Futility Boundary wurde gekreuzt, die Trial Sequential Monitoring Boundaries wurden nicht gekreuzt (hellrote Kurven).

Analyse 3.2: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 1: Mortalität, Studienende, RCTs und NCTs

In einer nichtrandomisierten prospektiven interventionellen Studie (Holcroft et al., 1987) und einer retrospektiven kontrollierten Beobachtungsstudie (Duchesne et al., 2012) mit insgesamt 208 Patienten wurden Daten zur Langzeitmortalität beschrieben. Das Ergebnis unter Einschluss der beiden NCTs weicht nicht signifikant ($p = 0,89$) vom Ergebnis der RCTs ab (RR 0,93 [0,79; 1,08]; $p = 0,35$; $I^2 = 0 \%$, Anhang, Abbildung 96).

Analyse 3.3: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 2: Mortalität, 24 h, RCTs

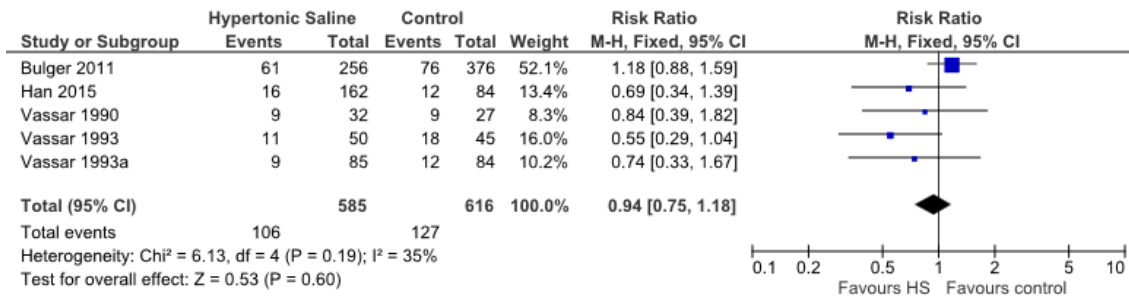


Abbildung 34 Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 2: Mortalität nach 24 h, RCTs.

5 RCTs beschrieben Daten zu diesem Outcome. Von 1201 Patienten (71,9 % der Patienten in diesem Vergleich) haben 585 HS erhalten und 616 eine Kontrolltherapie. Die Mortalität nach 24 h war nicht signifikant unterschiedlich (RR 0,94 [0,75; 1,18]; $p = 0,60$). Unter den Studien war moderate statistische Heterogenität ($\chi^2 = 6,13$; $I^2 = 35\%$).

In der TSA wurde eine erforderliche Fallzahl von 3862 errechnet. In dieser Analyse lagen 24 h-Überlebensdaten von 1201 Patienten vor, sodass eine relative Risikoreduktion von 20 % mit einer statistischen Power von 80 % nicht ausgeschlossen werden kann (Abbildung 35).

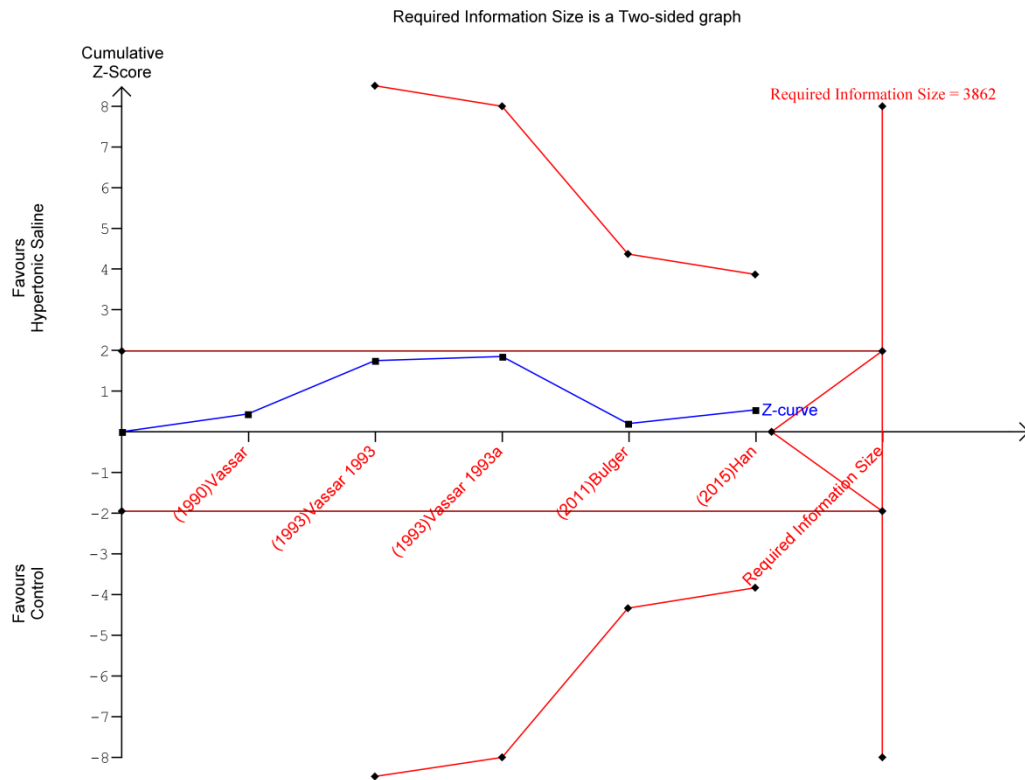


Abbildung 35 Trial Sequential Analysis (TSA) von Vergleich 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 2: Mortalität nach 24 h. Die TSA wurde durchgeführt, um mit einer statistischen Power von 80 % eine relative Risikoreduktion von 20 % zu bestätigen oder zu verwerfen. Die kumulative Z-Kurve (blaue Kurve) hat das Signifikanzniveau (dunkelrote, horizontale Linien $Z = 1,96$) nicht erreicht. Die erforderliche Fallzahl (Required Information Size = 3862, hellrote, vertikale Linie) wurde nicht erreicht. Trial Sequential Monitoring Boundaries und Futility Boundaries wurden nicht gekreuzt (hellrote Kurven).

Analyse 3.4: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 2: Mortalität, 24 h, RCTs und NCTs

Keine NCT berichtete Daten zur Mortalität nach 24 h.

3.6.3 Main Outcomes

Analyse 3.5: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 3: maschinelle Beatmung, Dauer [d], ohne Zeitpunkt, RCTs

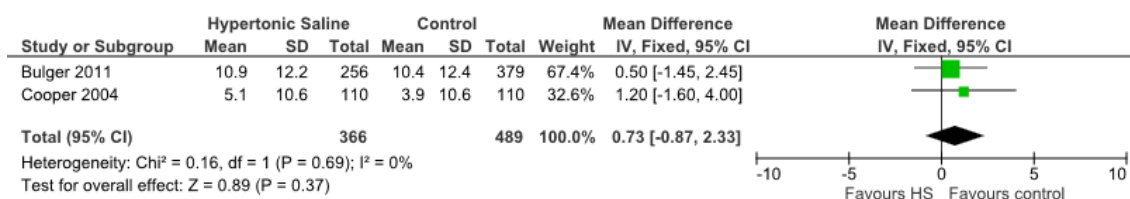


Abbildung 36 Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch-hämorrhagischen-Schocks, Outcome 3: maschinelle Beatmung, Dauer [d], RCTs.

Zwei RCTs (Bulger et al., 2011a, Cooper et al., 2004), in denen 366 Patienten HS und 489 Patienten NS oder RL als Kontrolltherapie erhalten haben, berichteten Daten zu diesem Outcome. Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Beatmungsdauer (MD 0,73 [-0,87; -2,33]; $p=0,37$). Unter den Studien war keine statistische Heterogenität ($\chi^2=0,16$; $I^2=0\%$). Eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Studie (Cooper et al., 2004), in der die Daten als Median und IQR vorlagen, unterscheidet sich nicht signifikant von diesem Ergebnis ($p=0,86$, Anhang, Tabelle 64).

Analyse 3.6: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 3: maschinelle Beatmung, Dauer [d], ohne Zeitpunkt, RCTs und NCTs

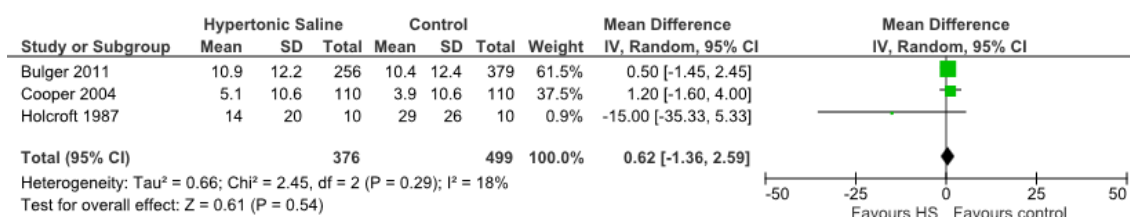


Abbildung 37 Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch-hämorrhagischen-Schocks, Outcome 3: maschinelle Beatmung, Dauer [d], RCTs und NCTs.

Eine nichtrandomisierte prospektive Interventionsstudie (Holcroft et al., 1987) mit 20 Patienten berichtete die Beatmungsdauer. Das Ergebnis der gemeinsamen Auswertung von NCTs und RCTs unterscheidet sich nicht signifikant ($p=0,93$) vom Ergebnis der RCTs (MD 0,62 [-1,36; 2,59]; $p=0,54$). Die Daten wiesen keine statistische Heterogenität auf ($\chi^2=2,45$; $I^2=18\%$).

Analyse 3.7: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 4: Katecholamintherapie, Dauer [d], ohne Zeitpunkt, RCTs

Eine RCT (Cooper et al., 2004) berichtete Daten zu diesem Outcome. Die Dauer der Katecholamintherapie war in der HS-Gruppe signifikant geringer (MD -1,00 [-1,88; -0,12]; $p=0,03$). Das Ergebnis entspricht dem der SHT-Metaanalyse (vgl. Analyse 2.7, Abbildung 28).

Analyse 3.8: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 4: Katecholamintherapie, Dauer [d], ohne Zeitpunkt, RCTs und NCTs

Keine NCT berichtete Daten zur Dauer der Katecholamintherapie.

Analyse 3.9: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 5: SBP [mmHg], mittlere Zeitpunkte (30–60 min), RCTs

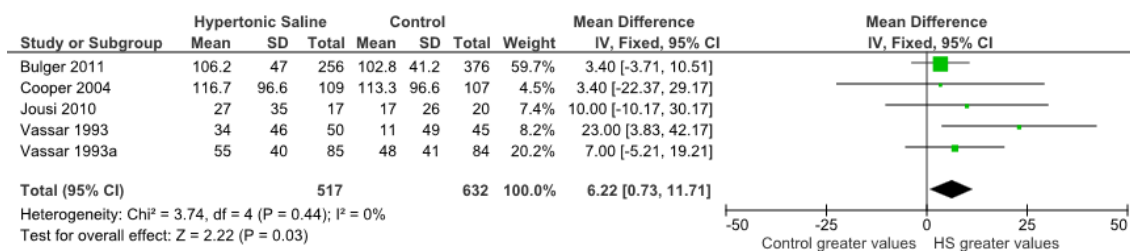


Abbildung 38 Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 5: SBP (30–60 min), RCTs.

Es wurden 5 Studien mit 1149 Patienten (68,8 % der Patienten in diesem Vergleich) zur Analyse dieses Outcomes identifiziert (Bulger et al., 2011a, Jousi et al., 2010, Vassar et al., 1993a, Vassar et al., 1993b). 517 Patienten erhielten HS, 632 eine Kontrolltherapie. HS-Therapie führte zu signifikant höherem systolischen Blutdruck nach 30–60 min bzw. bei Krankenhausaufnahme nach präklinischer Therapie (MD 6,22 [0,73; 11,71]; $p = 0,03$). Unter den Daten der 2 Studien war keine statistische Heterogenität ($\chi^2 = 3,74$; $I^2 = 0\%$). Eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Studie (Cooper et al., 2004), in der die Daten als Median und IQR vorlagen, unterscheidet sich nicht signifikant von diesem Ergebnis ($p = 0,97$, Anhang, Tabelle 64).

Analyse 3.10: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 5: SBP [mmHg], mittlere Zeitpunkte (30–60 min), RCTs und NCTs

Eine prospektive NCT mit 20 Patienten wurde identifiziert, die dieses Outcome berichtete (Holcroft et al., 1987). Das Ergebnis unter Einschluss dieser NCT weicht nicht maßgeblich vom Ergebnis der RCTs ab ($p = 0,99$, Anhang, Abbildung 97). Unter den Ergebnissen war keine statistische Heterogenität ($\chi^2 = 3,75$; $I^2 = 0\%$).

Analyse 3.11: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 6: Laktat [mg/dL], mittlere Zeitpunkte (30–60 min), RCTs

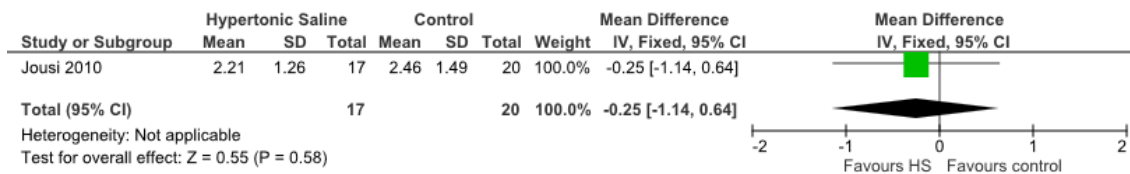


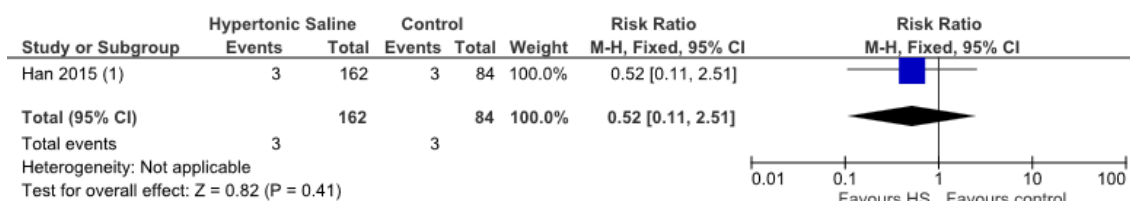
Abbildung 39 Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 6: Laktat (mg/dl), RCTs.

Eine RCT (Jousi et al., 2010), in der 17 Patienten HS und 20 Patienten eine konventionelle Volumentherapie erhalten haben, berichtete Daten zu diesem Outcome. Es bestand kein signifikanter Unterschied im Laktatwert bei Krankenhausaufnahme nach präklinischer Therapie (MD -0,25 [-1,14; 0,64]; p = 0,58).

Analyse 3.12: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 6: Laktat [mg/dL], mittlere Zeitpunkte (30–60 min), RCTs und NCTs

Keine NCT berichtete den Laktatwert nach 30–60 min.

Analyse 3.13: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 7: Multiorganversagen, ohne Zeitpunkt, RCTs



Footnotes

(1) pooled data

Abbildung 40 Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 7: Multiorganversagen, RCTs.

Eine RCT (Han et al., 2015) wurde für dieses Outcome identifiziert. Insgesamt haben 162 Patienten HS erhalten (82 Patienten 3 % HS, 80 Patienten 7,5 % HS) und 84 Patienten RL. Die Inzidenzen von Multiorganversagen waren nicht signifikant unterschiedlich (RR 0,52 [0,11; 2,51]; p = 0,41).

Analyse 3.14: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 7: Multiorganversagen, ohne Zeitpunkt, RCTs und NCTs

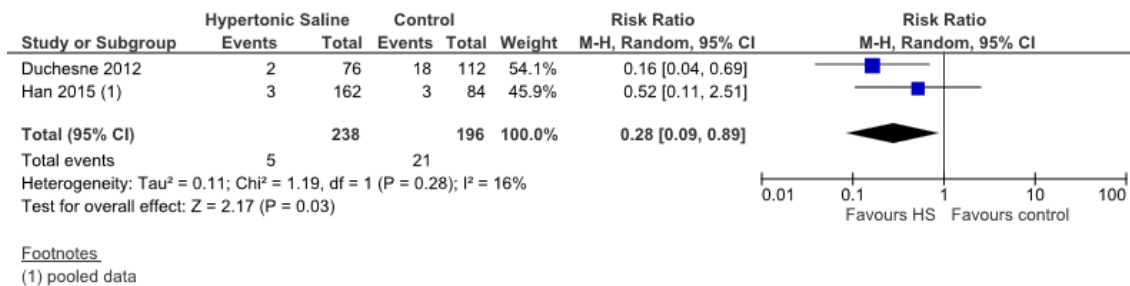


Abbildung 41 Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 7: Multiorganversagen, RCTs und NCTs.

Eine retrospektive NCT (Duchesne et al., 2012) mit 188 Patienten gab das Auftreten von Multiorganversagen an. In der gemeinsamen Auswertung der RCTs und NCTs zeigte sich ein Vorteil in der HS-Gruppe (RR 0,28 [0,09; 0,89]; $p = 0,03$). Unter den beiden Studien war keine statistische Heterogenität ($\chi^2 = 1,19$; $I^2 = 16\%$).

3.6.4 Übersichtstabelle ergänzender Ergebnisse

Tabelle 17 Ergänzende Ergebnisse im Vergleich 3: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks

Outcome	S	N	Effektschätzer	P	I ²
8. Krankenhausverweildauer [d] ohne Zeitpunkt	3	894	MD 0,03 [-2,83; 2,89]	0,98	23%
9. Intensivstationsverweildauer [d] ohne Zeitpunkt	2	672	MD 0,14 [-1,64; 1,93]	0,87	0%
10. maschinelle Beatmung, Anzahl ohne Zeitpunkt	0	0	RR -	-	-
11. Katecholamintherapie, Anzahl ohne Zeitpunkt	0	0	RR -	-	-
12. MODS ohne Zeitpunkt	1	632	MD 0,60 [-0,94; 2,14]	0,45	-
13. arterieller pH-Wert frühe Zeitpunkte (0–15 min)	3	194	MD -0,01 [-0,03; 0,01]	0,48	0%
14. arterieller pH-Wert mittlere Zeitpunkte (30–60 min)	5	404	MD -0,01 [-0,05; 0,02]	0,43	81%
15. arterieller pH-Wert späte Zeitpunkte (6–24 h)	1	59	MD 0,00 [-0,14; 0,14]	1,00	-
16. Laktat [mg/dL] frühe Zeitpunkte (0–15 min)	0	0	MD -	-	-
17. Laktat [mg/dL] späte Zeitpunkte (6–24 h)	0	0	MD -	-	-
18. Basenüberschuss [mmol/L] frühe Zeitpunkte (0–15 min)	1	75	MD 1,28 [-1,15; 3,71]	0,30	-
19. Basenüberschuss [mmol/L] mittlere Zeitpunkte (30–60 min)	2	112	MD -1,26 [-4,97; 2,45]	0,51	83%
20. Basenüberschuss [mmol/L] späte Zeitpunkte (6–24 h)	0	0	MD -	-	-
21. SBP [mmHg] frühe Zeitpunkte (0–15 min)	1	59	MD 2,00 [-1,37; 5,37]	0,24	-
22. SBP^a [mmHg] späte Zeitpunkte (6–24 h)	1	20	MD -15,00 [-32,62; 2,62]	0,10	-
23. MAP [mmHg] frühe Zeitpunkte (0–15 min)	4	451	MD 10,58 [2,58; 18,58]	0,010	93%
24. MAP [mmHg] mittlere Zeitpunkte (30–60 min)	3	381	MD 8,18 [0,53; 15,83]	0,04	96%
25. MAP [mmHg] späte Zeitpunkte (6–24 h)	0	0	MD -	-	-
26. HF [1/min] frühe Zeitpunkte (0–15 min)	2	306	MD 4,93 [-0,95; 10,80]	0,10	94%
27. HF [1/min] mittlere Zeitpunkte (30–60 min)	3	343	MD 4,61 [-0,46; 9,68]	0,07	94%
28. HF [1/min] späte Zeitpunkte (6–24 h)	0	0	MD -	-	-
29. Serum-Natrium [mmol/L] frühe Zeitpunkte (0–15 min)	3	204	MD 10,78 [2,99; 18,58]	0,007	98%

Outcome	S	N	Effektschätzer	P	I ²
30. Serum-Natrium [mmol/L] mittlere Zeitpunkte (30–60 min)	7	1459	MD 8,12 [7,11; 9,12]	<0,00001	61%
31. Serum-Natrium [mmol/L] späte Zeitpunkte (6–24 h)	3	531	MD 3,24 [1,13; 5,35]	0,003	94%
32. Serum-Osmolalität [mOsm/kg] frühe Zeitpunkte (0–15 min)	2	129	MD 24,98 [-10,30; 60,26]	0,17	100%
33. Serum-Osmolalität [mOsm/kg] mittlere Zeitpunkte (30–60 min)	3	366	MD 14,88 [9,81; 19,95]	<0,00001	59%
34. Serum-Osmolalität [mOsm/kg] späte Zeitpunkte (6–24 h)	2	305	MD 5,84 [-0,99; 12,66]	0,09	85%
35. intraoperativer Blutverlust [L] (während Not-OP)	1	102	MD -1,00 [-2,25; 0,25]	0,12	-
36. Bluttransfusionen [L] (während Not-OP oder Resuscitation)	3	233	MD -0,71 [-1,06; -0,36]	<0,0001	0%
37. Bluttransfusionen [Units] (in den ersten 24 h)	3	915	MD -0,12 [-0,36; 0,12]	0,33	0%
38. Volumenbilanz [L] (in den ersten 24 h)	1	246	MD -1,40 [-2,06; -0,74]	<0,0001	-
39. Urinausscheidung [L] (in den ersten 24 h)	1	246	MD 0,30 [0,11; 0,49]	0,002	-
40. Infusionsvolumen [L] (während Transport oder Resuscitation)	5	1212	MD -0,34 [-0,98; 0,30]	0,30	98%
41. Infusionsvolumen [L] (in den ersten 24 h)	2	878	MD -1,05 [-1,65; -0,46]	0,0005	0%

S: Anzahl der ausgewerteten Studien; N: Anzahl der ausgewerteten Teilnehmer bzw. Episoden; I²: Test für statistische Heterogenität.

HF – Herzfrequenz; MAP – mittlerer arterieller Druck (mean arterial pressure); MD – Mittelwertsdifferenz; MODS – Multi Organ Dysfunction Score; RR – Relatives Risiko; SBP- systolischer Blutdruck (systolic blood pressure).

^a Ergebnis der NCTs, da hierzu in RCTs keine Daten verfügbar waren.

3.6.5 Sekundäre Outcomes

Krankenhaus- und Intensivstationsverweildauer

Daten zu Krankenhausverweildauer in diesem Vergleich wurden von 3 RCTs (Cooper et al., 2004, Bulger et al., 2011a, Jousi et al., 2010) und einer NCT (Holcroft et al., 1987) berichtet, Daten zur Intensivstationsverweildauer von 2 RCTs (Bulger et al., 2011a, Jousi et al., 2010) und 2 NCTs (Duchesne et al., 2012, Holcroft et al., 1987). Die Verweildauer in Krankenhaus (MD -0,03 d [-2,83; 2,89]; p = 0,98) und auf Intensivstationen (MD -0,14 d [-1,64; 1,93]; p = 0,87) war nicht signifikant unterschiedlich (Anhang, Abbildungen 98 und 100). Unter Einschluss von Daten aus NCTs war eine nicht signifikante Tendenz zu einer verkürzten Verweildauer auf der Intensivstation in den

HS-Gruppen erkennbar (Krankenhausverweildauer MD -0,78 d [-5,89; 4,34]; $p = 0,77$; Intensivstationsverweildauer MD -2,73 d [-7,19; 1,74]; $p = 0,23$).

Eine Subgruppenanalyse unter Einschluss der NCTs zeigte eine kürzere Zeit auf Intensivstationen für Patienten, die eine kontinuierliche HS-Infusion erhalten haben im Vergleich zur Bolus-Infusion ($p = 0,02$, Anhang, Abbildung 101). Eine Subgruppenanalyse zum Setting, in dem die Studienlösungen appliziert wurden, zeigte eine Tendenz zur Überlegenheit von HS (präklinisches/klinisches Setting: Krankenhausverweildauer $p = 0,06$; Intensivstationsverweildauer $p = 0,07$, Anhang, Abbildungen 99 und 102). Da Daten zur kontinuierlichen Infusion bzw. zum klinischen Studiensetting hier ausschließlich aus NCTs extrahiert wurden, ist eine Verzerrung dieser Analysen wahrscheinlich.

Maschinelle Beatmung

Keine Studie berichtete die Anzahl der beatmeten Patienten (zur Dauer der Beatmungstherapie vgl. Main Outcomes, Analysen 3.5 und 3.6).

Katecholamintherapie

Keine Studie berichtete die Anzahl der Patienten, die eine Kreislaufunterstützung mit Katecholaminen erhalten haben (zur Dauer der Katecholamintherapie vgl. Main Outcomes, Analysen 3.7 und 3.8).

Multiorganversagen

Eine RCT (Bulger et al., 2010) berichtete Daten zum Auftreten von Multiorganversagen in Form des Multi Organ Dysfunction Scores. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen (MD 0,60 [-0,94; 2,14]; $p = 0,45$) (Daten nicht gezeigt, zur Anzahl der Patienten mit einem Multiorganversagen vgl. Main Outcomes, Analysen 3.13 und 3.14).

Blutgasanalyse

Aus 5 RCTs wurden Daten zur Analyse dieser Outcomes für frühe (0–15 min), mittlere (30–60 min bzw. bei Krankenhausaufnahme nach präklinischer Therapie) und späte Zeitpunkte (6–24 h) extrahiert. pH-Werte in den frühen Zeitpunkten wurden dabei von 3 RCTs (Ghafari et al., 2008, Vassar et al., 1990, Wang et al., 2010), in den mittleren Zeitpunkten von 5 RCTs (Cooper et al., 2004, Ghafari et al., 2008, Jousi et al., 2010, Vassar et al., 1993b, Wang et al., 2010) und in den späten Zeitpunkten von einer RCT (Vassar et al., 1990) berichtet. Der Basenüberschuss wurde in den frühen Zeitpunkten

von einer RCT (Wang et al., 2010) und in den mittleren Zeitpunkten von 2 RCTs (Jousi et al., 2010, Wang et al., 2010) berichtet. Keine Studie berichtete den Laktatwert in den frühen und späten Zeitpunkten (zu den mittleren Zeitpunkten vgl. Main Outcomes, Analysen 3.11 und 3.12).

In keiner der Analysen der Blutgase bestand ein signifikanter Unterschied (Anhang, Abbildungen 103–107). Tendenziell bestanden unter Patienten, die HS erhalten haben, niedrigere pH-Werte in den frühen (MD -0,01 [-0,03; 0,01]; $p = 0,48$) und mittleren Zeitpunkten (MD -0,01 [-0,05; 0,02]; $p = 0,43$) sowie ein niedrigerer Basenüberschuss in den mittleren Zeitpunkten (MD -1,26 mmol/L [-4,97; 2,45]; $p = 0,51$). Der Einschluss von Daten aus einer NCT (Holcroft et al., 1987) änderte keines der Ergebnisse maßgeblich.

Eine Subgruppenanalyse unter Einschluss einer NCT (Holcroft et al., 1987) zu den pH-Werten in den mittleren Zeitpunkten zeigte keine Unterschiede zwischen den Subgruppen (präklinisches/klinisches Setting $p = 0,55$, Daten nicht gezeigt).

Hämodynamische Parameter

Systolischer Blutdruck in den frühen Zeitpunkten (0–15 min) war in einer RCT (Vassar et al., 1990), in den mittleren Zeitpunkten (30–60 min bzw. bei Krankenhausaufnahme nach präklinischer Therapie) in 5 RCTs (Bulger et al., 2011a, Cooper et al., 2004, Jousi et al., 2010, Vassar et al., 1993a, Vassar et al., 1993b) und einer NCT (Holcroft et al., 1987) und in den späten Zeitpunkten (6–24 h) in einer NCT (Holcroft et al., 1987) angegeben. Der MAP wurde für die frühen Zeitpunkte von 4 RCTs (Ghafari et al., 2008, Han et al., 2015, Wang et al., 2010, Younes et al., 1992), für die mittleren Zeitpunkte von 3 RCTs (Ghafari et al., 2008, Han et al., 2015, Wang et al., 2010) und für die späten Zeitpunkte von keiner Studie berichtet. In den ersten 15 min nach der Infusion war der MAP nach HS-Therapie höher (MD 10,58 mmHg [2,58; 18,58]; $p = 0,010$), im Effekt auf den systolischen Blutdruck wurde die Signifikanzgrenze nicht erreicht (MD 2,00 mmHg [-1,37; 5,37]; $p = 0,24$). In den mittleren Zeitpunkten waren MAP (MD 8,18 mmHg [0,53; 15,83]; $p = 0,04$) und systolischer Blutdruck (vgl. Main Outcomes, Analysen 3.9 und 3.10) in den HS-Gruppen höher (Anhang, Abbildungen 108 und 109).

Daten zur Analyse der Herzfrequenz lagen für die frühen Zeitpunkte aus 2 RCTs (Ghafari et al., 2008, Han et al., 2015) und für die mittleren Zeitpunkte aus 3 RCTs vor (Ghafari et al., 2008, Han et al., 2015, Jousi et al., 2010). Die Unterschiede waren nicht

signifikant, es bestand jedoch eine Tendenz zu höheren Herzfrequenzen in den HS-Gruppen 15 Minuten nach der Infusion (MD 4,93/min [-0,95; 10,80]; $p = 0,10$) und 30 bis 60 Minuten nach der Infusion (MD 4,61/min [-0,46; 9,68]; $p = 0,07$) (Anhang, Abbildungen 110 und 111).

Laborparameter

Natriumwerte in den frühen (0–15 min), mittleren (30–60 min bzw. bei Krankenhausaufnahme nach präklinischer Therapie) und späten Zeitpunkten (6–24 h) wurden von 3 RCTs (Vassar et al., 1990, Wang et al., 2010, Younes et al., 1992), 7 RCTs (Bulger et al., 2011a, Cooper et al., 2004, Han et al., 2015, Vassar et al., 1993a, Vassar et al., 1993b, Wang et al., 2010, Younes et al., 1992) und einer NCT (Holcroft et al., 1987) bzw. 3 RCTs (Cooper et al., 2004, Han et al., 2015, Vassar et al., 1990) berichtet. Serum-Osmolalität in den untersuchten Zeiträumen wurde von 2 RCTs (Vassar et al., 1990, Younes et al., 1992), 3 RCTs (Han et al., 2015, Vassar et al., 1993b, Younes et al., 1992) und einer NCT (Holcroft et al., 1987) bzw. 2 RCTs (Han et al., 2015, Vassar et al., 1990) beschrieben.

Die Werte von Natrium (frühe Zeitpunkte MD 10,78 mmol/L [2,99; 18,58]; $p < 0,007$; mittlere Zeitpunkte MD 8,12 mmol/L [7,11; 9,12]; $p < 0,00001$, Anhang, Abbildungen 112 und 113) und Osmolalität (frühe Zeitpunkte MD 24,98 mOsm/kg [-10,30; 60,26]; $p = 0,17$; mittlere Zeitpunkte MD 14,88 mOsm/kg [9,81; 19,95]; $p < 0,0001$, Anhang, Abbildungen 116 und 117) waren innerhalb der ersten Stunde deutlich erhöht. Nach 6 bis 24 Stunden waren die Unterschiede weniger deutlich ausgeprägt (Natrium MD 3,24 mmol/L [1,13; 5,35]; $p = 0,003$; Osmolalität MD 5,84 mOsm/kg [-0,99; 12,66]; $p = 0,09$, Anhang, Abbildungen 115 und 119). Die Daten unter Einschluss der NCT (Holcroft et al., 1987) weichen nicht maßgeblich von den Ergebnissen der RCTs ab (Anhang, Abbildungen 112–119).

Subgruppenanalysen für die mittleren Zeitpunkte unter Einschluss einer NCT (Holcroft et al., 1987) zeigten für Natrium keine signifikanten Unterschiede unter den Subgruppen (präklinisches/klinisches Setting $p = 0,71$, Anhang, Abbildung 114). Für Osmolalität ergaben sich höhere Werte ($p = 0,03$) in den Studien, die die Osmolalität 30–60 min nach innerklinischer HS-Administration untersuchten (MD 16,30 mOsm/kg [13,55; 19,04]; $p < 0,00001$) verglichen mit der Studie, die die Osmolalität bei Krankenhausaufnahme nach präklinischer Therapie untersuchte (MD 0,00 mOsm/kg [-14,71; 14,71]; $p = 1,00$, Anhang, Abbildung 118).

Blutverlust und -transfusionen

Insgesamt 6 RCTs beschrieben Daten zum intraoperativen Blutverlust (Vassar et al., 1993b), zum intraoperativ transfundierten Blutvolumen in Litern (Vassar et al., 1993a, Vassar et al., 1993b, Younes et al., 1992) und zur Anzahl der innerhalb 24 Stunden transfundierten Erythrozytenkonzentrate (EK) (Bulger et al., 2011a, Han et al., 2015, Jousi et al., 2010).

Intraoperativ waren für die HS-Gruppen der Blutverlust tendenziell geringer (MD -1,00 L [-2,25; 0,25]; $p = 0,12$, Daten nicht gezeigt) und das transfundierte Blutvolumen signifikant geringer (MD -0,71 L [-1,06; -0,36]; $p < 0,0001$, Anhang, Abbildung 120). Es bestand eine nicht signifikante Tendenz zu weniger transfundierten EKs unter Patienten, die HS erhalten haben (MD -0,12 Units [-0,36; 0,12]; $p = 0,33$, Anhang, Abbildung 121).

Volumenbilanz, Infusions- und Ausscheidungsvolumina

Insgesamt 5 RCTs (Bulger et al., 2011a, Han et al., 2015, Vassar et al., 1993a, Vassar et al., 1993b, Younes et al., 1992) und eine NCT (Holcroft et al., 1987) beschrieben Daten zur Volumenbilanz (Han et al., 2015, Holcroft et al., 1987), zum Ausscheidungsvolumen (Han et al., 2015, Holcroft et al., 1987) jeweils in den ersten 24 Stunden und zum Infusionsvolumen während Transport und Resuscitation (Bulger et al., 2011a, Han et al., 2015, Vassar et al., 1993a, Vassar et al., 1993b, Younes et al., 1992) bzw. in den ersten 24 Stunden (Bulger et al., 2011a, Han et al., 2015, Holcroft et al., 1987).

In der HS-Gruppe waren in den ersten 24 Stunden nach dem Trauma die Volumenbilanz (MD -1,40 L [-2,06; -0,74]; $p < 0,0001$) und das Infusionsvolumen (MD -1,05 L [-1,65; -0,46]; $p = 0,0005$) signifikant geringer sowie das ausgeschiedene Urinvolumen signifikant größer (MD 0,30 L [0,11; 0,49]; $p = 0,002$) (Anhang, Abbildungen 122, 123, 126 und 127).

Bei der Analyse des Infusionsvolumens während Transport oder Resuscitation zeigte sich kein Unterschied zwischen den Therapiegruppen (MD -0,34 L [-0,98; 0,30]; $p = 0,30$). Es bestanden hochsignifikante Unterschiede in einer Subgruppenanalyse nach dem Studiensetting (präklinisches/klinisches Setting $p < 0,00001$): Studien, in denen HS präklinisch verabreicht wurde und deswegen das während des Transports in die Klinik benötigte präklinische Infusionsvolumen in die Analyse einging, zeigten ein höheres Infusionsvolumen für die HS-Gruppe (MD 0,12 L [-0,00; 0,24]; $p = 0,06$). In Studien,

die HS innerklinisch verabreichten und deswegen das während der initialen Stabilisierungsphase (Resuscitation) benötigte Infusionsvolumen in die Analyse einging, benötigten hingegen signifikant weniger Volumen in der HS-Gruppe (MD -0,96 L [-1,03; -0,89]; $p < 0,00001$) (Anhang, Abbildungen 124 und 125).

3.7 Hypertonic Saline versus andere Kontrolltherapien: deskriptive Analyse

3.7.1 Hypertonic Saline versus Mannitol bei nicht-schwerem Schädel-Hirn-Trauma

In 2 RCTs wurden HS bzw. HSL und Mannitol bei Patienten mit mittelschwerem SHT verglichen (Ahmad and Hanna, 2014, Wang et al., 2017). In der Studie von Ahmad and Hanna (2014) erhielten 42 Patienten intraoperativ äquiosmolar jeweils 2,5 mL/kg KG einer HSL-Lösung (Na^+ 504 mmol/L, K^+ 4 mmol/L, Ca^{++} 1,35 mmol/L, Cl^- 6,74 mmol/L, Laktat 504,1 mmol/L, Osmolarität 1100 mOsm/L) oder 20 % Mannitol-Lösung (Osmolarität 1160 mOsm/L). Es bestand kein Unterschied in der Bewertung der zerebralen Relaxierung durch die Operateure ($p = 0,988$). Wiederholte Messungen von zentralvenösem Druck (ZVD) und MAP zeigten in der ersten Stunde einen kontinuierlichen Abfall von ZVD und MAP in der Mannitol-Gruppe, während diese in der HSL-Gruppe konstant blieben (HSL vs. Mannitol; ZVD Ausgangswert: $9,97 \pm 0,79$ mmHg vs. $10,27 \pm 0,65$ mmHg, $p = 0,188$; ZVD nach 60 min: $9,38 \pm 0,37$ mmHg vs. $7,87 \pm 0,37$ mmHg, $p = 0,001$; MAP Ausgangswert: $81,61 \pm 12,26$ mmHg vs. $85,71 \pm 12,79$ mmHg, $p = 0,296$; MAP nach 60 min: $81,66 \pm 10,43$ mmHg vs. $74,33 \pm 6,18$ mmHg, $p = 0,002$). Die Diurese war im gleichen Zeitraum in der Mannitol-Gruppe mehr als doppelt so hoch ($203,57 \pm 86,21$ mL vs. $476,19 \pm 85,87$ mL, $p = 0,001$). Die Blutglukose war in der HSL-Gruppe höher ($141,81 \pm 19,09$ mL vs. $122,71 \pm 17,89$ mL, $p = 0,027$).

Wang et al. (2017) untersuchten in einer RCT Gerinnungsparameter an Patienten, die 3 % HS und 20 % Mannitol erhalten haben. Beide Substanzen beeinträchtigten die Gerinnungsfunktion nicht (vgl. 3.8.7 Hämatologische Komplikationen).

3.7.2 Hypertonic Saline und Mannitol: alternierende Therapie

Grimmer and Tesoro (2014) untersuchten in einer retrospektiven Beobachtungsstudie 105 neurochirurgische Intensivpatienten mit erhöhtem ICP. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede in Ausmaß und Zeitpunkt der ICP-Kontrolle zwischen den 3 Be-

handlungsgruppen, die eine nach festem Zeitplan alternierende HS- und Mannitoltherapie oder jeweils eine Monotherapie mit 23,4 % HS oder 20 % Mannitol erhalten haben. Es bestand kein Unterschied in der Mortalität.

3.7.3 Hypertonic Saline: Bolus- versus kontinuierliche Applikation

Hendoui et al. (2013) verglichen in einer dreiarmligen RCT die kontinuierlich applizierte HS-Infusion mit jeweils HS- und Mannitol-Bolusinfusionen nach einem festen Zeitplan bei Patienten mit einem mittelschweren bis schweren SHT ohne ICP-Monitoring. Die gepoolten Daten der beiden HS-Gruppen wurden gegenüber Mannitol in den Metaanalysen von Vergleich 1 (vgl. 3.4 Vergleich 1: Hypertonic Saline versus Mannitol bei Schädel-Hirn-Trauma) dieser Arbeit eingeschlossen. Es bestand kein Unterschied in der Mortalität zwischen der HS-Bolus- und der kontinuierlichen HS-Infusion (HS Bolus 2/11; HS kontinuierlich 3/12; Mannitol Bolus 6/10).

Die Bolus- und kontinuierliche Infusion einer hypertonen Kochsalzlösung wurde in 2 retrospektiven Beobachtungsstudien miteinander verglichen (Maguigan et al., 2017, Taylor et al., 2011).

Maguigan et al. (2017) fanden keinen Unterschied im primären Endpunkt, der Zeit bis die Ziel-Osmolalität ≥ 310 mOsm/kg erreicht wurde (Bolus vs. kontinuierlich: 9,78 h vs. 11,4 h, $p = 0,817$). Die Ziel-Osmolalität wurde von einem signifikant größeren Patientenanteil in der kontinuierlichen Gruppe erreicht (73,3 % vs. 93,9 %, $p = 0,003$). ICP, CPP, Intensivstations- und Krankenhausverweildauer und Intensivstationsmortalität (12/30 vs. 60/132, $p = 0,685$) waren nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen. Das applizierte Volumen war in der kontinuierlichen Gruppe signifikant größer (1250 mL vs. 2735 mL, $p < 0,001$). Es traten signifikant mehr Hyperchloridämien und akute Nierenschädigungen in der kontinuierlichen Gruppe auf (vgl. 3.8.1 Störungen des Elektrolyt- und Säure-Base-Haushalts, 3.8.3 Nierenfunktion).

Taylor et al. (2011) untersuchten als primären Endpunkt die ICP-Reduktion bei Patienten mit schwerem SHT und fanden keinen signifikanten Unterschied im Behandlungszeitraum ($p = 0,979$). In den ersten 72 h bestand eine nicht signifikante Tendenz zu geringeren ICP-Werten in der kontinuierlichen HS-Gruppe ($p = 0,086$). Zwischen den Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied in Mortalität (Bolus vs. kontinuierlich: 31/69 vs. 31/60, $p = 0,862$) oder Intensivstationsverweildauer ($13,8 \pm 15$ vs. $21 \pm 38,9$, $p = 0,156$).

3.7.4 Hypertone Kochsalzlösung versus hypertone Laktat-balancierte Kristalloidlösung

Bisri et al. (2016) untersuchten den Effekt einer intraoperativ infundierten HSL-Lösung auf die kognitive Funktion von Patienten mit leichtem SHT (Na^+ 504,15 mmol/L, K^+ 4,02 mmol/L, Ca^{++} 1,36 mmol/L, Cl^- 6,74 mmol/L, Laktat 504,15 mmol/L, Osmolarität 1020,42 mOsm/L) verglichen mit einer dazu äquiosmolaren 3 % HS-Lösung (Osmolarität 1027 mOsm/L). Im Beobachtungszeitraum von 90 Tagen wurde eine stetige Verbesserung der HSL-Gruppe im Mini-Mental-Status-Test verzeichnet, während in der HS-Gruppe nur geringe Verbesserungen beobachtet wurden. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,001$). MAP, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung waren während der OP vergleichbar zwischen den Therapiegruppen; 30 Minuten postoperativ waren Serum-Natrium und -Osmolalität in der HSL-Gruppe nahezu unverändert, in der HS-Gruppe erhöht.

3.7.5 Hypertone Kochsalzlösung versus hypertone Acetat-balancierte Kristalloidlösung

May et al. (2017) analysierten retrospektiv 142 Patienten und verglichen 45 Patienten, die einen Therapiewechsel von HS auf HSAC erfahren haben mit Patienten, die durchgehend mit HS behandelt wurden. Der Wechsel war durchschnittlich am dritten Tag bei einem Serumchlorid von 115,7 mmol/L. Unter den HSAC-therapierten Patienten waren signifikant häufiger akute Nierenschädigungen. Das Studiendesign lässt keine Aussage über die Richtung einer möglichen Kausalität zu (vgl. 3.8.3 Nierenfunktion).

3.7.6 Hypertone Kochsalzlösung versus hypertones Natriumbikarbonat

Bourdeaux and Brown (2011) verglichen in einer RCT an 11 Patienten (20 Episoden) mit schwerem SHT die ICP-senkenden Wirkungen von äquiosmolaren 5 % HS- und 8,4 % Natriumbikarbonat-Bolusinfusionen miteinander. Beide getesteten Substanzen verringerten effektiv erhöhten ICP (Natriumbikarbonat vs. HS; Veränderung des ICP nach 60 min: $-12,1 \pm 4,1$ mmHg vs. $-10,1 \pm 5,1$ mmHg, n. s.) und zeigten im sechsstündigen Beobachtungszeitraum keine Unterschiede im Wirkprofil. Innerhalb von 30 Minuten konnte der ICP in allen Episoden mit erhöhtem ICP unter 20 mmHg gesenkt werden. Der arterielle pH-Wert war 30 Minuten nach der Infusion in der mit hypertonem Natriumbikarbonat therapierten Gruppe höher; der arterielle pCO_2 sowie Serum-Natrium, -Chlorid und -Osmolalität waren vergleichbar zwischen den Therapiegruppen.

3.7.7 Vergleich hypertoner Kochsalzlösungen verschiedener Konzentrationen und Dosierungen

Insgesamt 8 SHT-Studien erstellten einen Vergleich verschiedener HS-Lösungen oder Konzentrationen, darunter waren eine RCT (Scott et al., 2015) und 7 retrospektive Beobachtungsstudien (Busey et al., 2014, Carter and Human, 2017, Colton et al., 2014a, Corry et al., 2014, Dunham et al., 2018, Joseph et al., 2014b, Stulce et al., 2016). Vier der Studien verglichen verschiedene Konzentrationen von HS-Lösungen miteinander (Carter and Human, 2017, Corry et al., 2012, Joseph et al., 2014b, Scott et al., 2015) und 4 Studien verschiedene Dosierungsschemata derselben HS-Lösung (Busey et al., 2014, Colton et al., 2014a, Dunham et al., 2018, Stulce et al., 2016).

Ein Konferenzabstract berichtete von einer doppelblinden Pilot-RCT (n=20), in der Kinder mit SHT 3 % HS oder 23 % HS zur ICP-Senkung erhalten haben. In der Subgruppe mit Kopfkategorie des AIS < 5 war 23 % HS in der ICP-Senkung überlegen (4,93 vs. 7,38, p < 0,05). Die Analyse anderer Endpunkte (Anzahl der Infusion, Dauer der maschinellen Beatmung, Intensivstationsverweildauer, Anzahl und Intensität der Episoden erhöhten ICP) zeigte ebenfalls eine Überlegenheit von 23 % HS (n. s.). Das verwendete Infusionsvolumen war nicht angegeben (Scott et al., 2015).

Carter and Human (2017) verglichen retrospektiv äquiosmolare Dosierungen von peripher applizierter 5 % HS-Lösung gegenüber 23,4 % HS über einen zentralen Venenkatheter (ZVK). Die prozentuale Reduktion des ICP war nicht signifikant unterschiedlich (5 % HS vs. 23,4 % HS nach 60 min, Median [IQR]: 48 [19–77] vs. 40 [14–68], p = 0,700; nach 120 min: 46 [37–81] vs. 30 [10–61], p = 0,064). Das Auftreten von Komplikationen war vergleichbar (vgl. 3.8 Adverse Events, Anhang, Tabelle 61). Die Autoren schlussfolgerten, dass bei Patienten ohne ZVK peripher infundierte 5 % HS-Lösung eine Alternative zu 23,4 % HS darstelle.

Joseph et al. (2014b) verglichen retrospektiv Traumapatienten, die entweder 250 mL 5 % oder 3 % HS in den ersten 6 Stunden nach Krankenhausaufnahme erhalten haben (n = 212). Serum-Osmolalität, -Natrium und -Chlorid waren während der ersten 3 Tage jeweils in der 5 % HS-Gruppe signifikant höher. Es wurde kein Unterschied im Auftreten von Komplikationen festgestellt (vgl. 3.8 Adverse Events, Anhang, Tabelle 61). Die Aussagekraft der Studie ist eingeschränkt, da sich durch die Methodik der Studie ungleiche Ausgangsgruppen ergeben haben mit einer Selektion von schwereren Verletzungen in der 5 % HS-Gruppe (Median GCS 3 vs. 12).

Eine retrospektive Studie (n = 230) untersuchte die Nierenfunktion von Patienten, die entweder 3 % HS, eine 3 % HS-/Acetat-Infusion oder 23 % HS erhalten haben (Corry et al., 2014). In der Studie wurde für keine der untersuchten Lösungen eine Korrelation von Natrium und Kreatinin oder Chlorid und Kreatinin beobachtet. Unterschiede nach der Diagnose der Patienten wurden beschrieben (vgl. 3.8.3 Nierenfunktion).

Busey et al. (2014) untersuchten retrospektiv Patienten mit schwerem SHT, die 23 % HS zur Therapie erhöhten ICPs erhalten haben (n = 19 mit 97 Episoden). Es wurden die Effekte auf ICP, CPP und Laborwerte für die niedrig, hoch oder fix dosierte Infusion von HS analysiert (< 0,6 mL/kg KG; > 0,6 mL/kg KG; 30 mL). Es ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Dosierungsschemata.

In der retrospektiven Arbeit von Dunham et al. (2018) wurden SHT-Patienten nach der durch 3 % HS zugeführten kumulativen Natriummenge stratifiziert. In zwei von drei untersuchten Patientengruppen (nach dekompressiver Kraniektomie/ohne dekompressive Kraniektomie ohne ICP-Monitoring) waren die Krankenhausmortalität und das neurologische Outcome (gemessen an der Anzahl Patienten, die nach 3 Monaten Aufforderungen befolgen kann) signifikant besser unter den Patienten die eine größere Menge HS erhalten haben (Mortalität: \leq 8 mmol Na/kg KG; neurologisches Outcome: \leq 1400 mmol Na). In der dritten Subgruppe (ohne dekompressive Kraniektomie mit ICP-Monitoring) bestand kein Unterschied.

Stulce et al. (2016) analysierten retrospektiv die Umstellung des klinikinternen Therapieprotokolls von 5 mL/kg KG auf 10 mL/kg KG 3 % HS bei 200 Kindern mit schwerem SHT und ICP-Erhöhungen. Unter 10 mL/kg KG wurden signifikant häufiger Hypervolämien festgestellt. Mortalität, Intensivstationsverweildauer und Beatmungsdauer waren nicht signifikant unterschiedlich.

Colton et al. (2014a) analysierten retrospektiv insgesamt 386 Episoden erhöhten ICPs > 20 mmHg an 117 Patienten. Es ergaben sich keine Unterschiede in der ICP-Reduktion in den ersten 2 Stunden zwischen Patienten, die eine geringe Dosis HS oder eine hohe Dosis HS (\leq bzw. > 250 mL 3 % HS oder äquivalente osmolare Dosierung) erhalten haben. Vergleiche gegenüber nicht-osmotisch wirksamen Substanzen in dieser Studie sind an entsprechender Stelle berichtet (vgl. 3.7.11 Hypertonic Saline versus nicht-osmotisch wirksame Substanzen zur Senkung des intrakraniellen Drucks).

In 2 mehrarmigen RCTs (Han et al., 2015, Wang et al., 2010) wurden die Effekte auf die Hämodynamik verschiedener HS-Konzentrationen bei Patienten mit traumatisch hämorrhagischen Schock untersucht. Die gepoolten Daten der HS-Gruppen verglichen mit den Kontrolltherapien NS bzw. RL wurden in die Metaanalysen von Vergleich 3 dieser Arbeit eingeschlossen (vgl. 3.6 Vergleich 3: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie bei traumatisch hämorrhagischem Schock).

Han et al. (2015) untersuchten jeweils einen 250 mL-Bolus von 3 % HS vs. 7,5 % HS vs. RL (n = 294). Die HS-Gruppen waren in der Wirkung auf den MAP während wiederholten Messungen in der ersten Stunde nach der Infusion gleichermaßen gegenüber der RL-Therapie überlegen. Die 24 h-Überlebensdaten der HS-Therapiegruppen waren in den HS-Gruppen der RL-Gruppe nicht signifikant überlegen (3 % HS vs. 7,5 % HS vs. RL: 8/82 vs. 8/80 vs. 14/84). Es bestand kein Unterschied zwischen den HS-Gruppen im Ausscheidungsvolumen über 1 h (signifikant mehr als in RL-Gruppe) oder im Infusionsvolumen zusätzlich benötigter Kristalloide (signifikant weniger als in RL-Gruppe). In der 3 % HS-Gruppe sind signifikant weniger Komplikationen aufgetreten als in der 7,5 % HS-Gruppe (Tachykardien, transiente arterielle Hypotonien) und der RL-Gruppe (Koagulopathien, akute Nierenversagen, Lungenödeme, vgl. 3.8 Adverse Events, Anhang, Tabelle 59).

Wang et al. (2010) untersuchten die Effekte von jeweils einem 500 mL 3 % vs. 4,5 % vs. 6 % vs. 7,5 % HS-Bolus vs. einer kontinuierlichen NS-Infusion (n = 75). Bei unzureichendem Effekt war eine Wiederholung der Infusion bis zu 1 L der HS-Lösungen möglich. Alle HS-Lösungen waren im Effekt auf den MAP der Kontrolltherapie NS überlegen (3 % HS vs. 4,5 HS % vs. 6 % HS vs. 7,5 % HS vs. NS nach 30 min: 75 ± 8 vs. 91 ± 10 vs. 81 ± 8 vs. 80 ± 9 vs. 62 ± 10). Die Autoren beurteilten die 4,5 % HS Lösung als den anderen überlegen, da in dieser Therapiegruppe als einziger die blutdrucksteigernde Wirkung länger als 30 Minuten andauerte und in den 6 % und 7,5 % HS-Gruppen signifikant häufiger Hypokaliämien aufgetreten sind. Die Fallzahl von 75 könnte in dieser Studie jedoch für einen fünfarmigen Vergleich zu gering gewesen sein und signifikante Ergebnisse durch multiples Testen zufallsbedingt falsch positiv ausgefallen sein.

3.7.8 Hypertone Kochsalzlösung bei normonatriämischer versus hypernatriämischer Ausgangssituation

In der retrospektiven Beobachtungsstudie von Searcy et al. (2018) wurde die ICP-senkende Wirkung einer 23,4 % HS-Bolusinfusion bei 64 neurochirurgischen Intensivpatienten mit 354 Episoden erhöhten ICPs untersucht. Es wurde kein Unterschied zwischen normonatriämen und hypernatriämen Patienten festgestellt (Serum-Na \leq bzw. > 145 mmol/L).

3.7.9 Hypertone Kochsalzlösung mit versus ohne Furosemid-Begleittherapie

Jafari et al. (2018) therapierten SHT-Patienten ($n = 43$) randomisiert mit einer dreitägigen, kontinuierlichen HS-Infusion, jeweils mit oder ohne Begleittherapie von Furosemid. Im primären Endpunkt, der Inzidenz akuter Nierenschädigungen, bestand kein signifikanter Unterschied. Patienten, die Furosemid erhalten haben, zeigten Vorteile in den Surrogatparametern Serum-Kreatinin und Serum-neutrophile-Gelatinase-assoziiertes-Lipocalin. In der RCT wurde hohes Risiko für Bias festgestellt.

3.7.10 Intraossäre versus zentralvenöse Applikation einer hypertonen Kochsalzlösung

Wang et al. (2018) untersuchten retrospektiv die intraossäre 23,4 % HS-Bolusinfusion, verglichen mit der Infusion via ZVK (vgl. 3.8.8 Lokale Reaktionen).

3.7.11 Hypertonic Saline versus nicht-osmotisch wirksame Substanzen zur Senkung des intrakraniellen Drucks

Es wurden 2 Studien identifiziert, in denen jeweils HS mit nicht-osmotisch wirksamen Substanzen verglichen wurde (Colton et al., 2014a, Shein et al., 2016).

Shein et al. (2016) haben eine prospektive Beobachtungsstudie mit 16 Kindern mit schwerem SHT und 196 ICP-Erhöhungen durchgeführt. Es wurden verglichen (Dosis angegeben mit Median, IQR): 3 mL/kg KG (2–5 mL/kg KG) 3 % HS vs. 2 μ g/kg KG (2–3 μ g/kg KG) Fentanyl vs. 5 mg/kg KG (2.25–5 mg/kg KG) Pentobarbital. Durch alle drei Substanzen wurde der ICP 15–20 min nach Therapiebeginn effektiv gesenkt. HS führte zu einem Anstieg, Fentanyl zu einem Abfall des CPP. Durch die fehlende Randomisierung ergaben sich in der Studie ungleiche Ausgangsgruppen. Nach Adjustierung um signifikante Confounder wurde für HS, verglichen mit Fentanyl und Pentobarbital,

eine zweifach schnellere Beendigung der Episoden erhöhten ICPs errechnet. Fentanyl war signifikant mit häufigerem Therapieversagen assoziiert.

Colton et al. (2014a) untersuchten retrospektiv ICP-Erhöhungen ($n = 117$ mit 386 Episoden), die mit einer Bolusapplikation von HS, Mannitol, einem Barbiturat oder einer Erhöhung der Dosis von kontinuierlich infundiertem Fentanyl, Propofol oder deren Kombination therapiert wurden. HS war Mannitol, Fentanyl, Propofol und Barbituraten in der Senkung des ICP nach ein bis zwei Stunden überlegen. Die Werte in den Propofol- und Fentanyl-Gruppen zeigten einen Wiederanstieg des ICP in der zweiten Stunde, während der ICP in den HS-, Mannitol- und Barbiturat-Gruppen weiterhin auf niedrigem Niveau blieb. Durch die retrospektive Methodik der Studie haben sich ungleiche Ausgangsgruppen ergeben mit höheren ICP-Ausgangswerten in den mit Mannitol und Barbituraten therapierten Gruppen.

3.7.12 Hypertone Kochsalzlösung versus physiologische Kochsalzlösung in der Wirkung auf Schmerzen nach leichtem Schädel-Hirn-Trauma

In einer randomisierten doppelblinden Studie (Lumba-Brown et al., 2014) wurde der schmerzreduzierende Effekt von HS bei Kindern nach leichtem SHT untersucht ($GCS \geq 14$, $n = 44$). Die Patienten wurden randomisiert, einmalig in der Notaufnahme 10 mL/kg KG 3 % HS oder NS jeweils über eine Stunde zu erhalten. Die Schmerzintensität wurde beurteilt auf der 10-stufigen, visuellen Wong-Baker Faces Pain Rating Skala (Garra et al., 2010). HS-Therapie führte zu einer signifikant besseren Reduktion von Kopfschmerzen nach einer Stunde (HS vs. NS: $3,52 \pm 1,6$ vs. $1,14 \pm 1,5$, $p < 0,001$) und nach 2 bis 3 Tagen ($4,61 \pm 2,3$ vs. $3 \pm 1,7$, $p = 0,01$, n. s. nach Adjustierung für Ausgangsschmerzintensität).

3.8 Adverse Events

Insgesamt wurden 126 Studien mit 15 327 Patienten auf Adverse Events analysiert. 8558 Patienten haben eine hypertone NaCl-Lösung und 324 Patienten eine andere hypertone Kristalloidlösung erhalten (172 HSL, 141 HSAC, 11 Natriumbikarbonat).

24 Studien mit 6270 Patienten (davon erhielten 3997 HS und 45 HSAC) waren primär zur Analyse von Adverse Events konzipiert. In 30 weiteren Studien mit 4492 Patienten (davon 1759 HS) wurden unerwünschte Ereignisse berichtet. In 24 Studien mit 989 Teilnehmern (davon 833 HS, 15 HSL) wurde vermerkt, dass keine Adverse Events auf-

getreten sind. Keine Information über Adverse Events war in 46 Studien mit 3490 Patienten (davon 2155 HS) gegeben.

3.8.1 Störungen des Elektrolyt- und Säure-Base-Haushalts

Eine Hypernatriämie über 155 mmol/L wurde bei 160 Patienten berichtet. Davon waren mindestens 13 Patienten in einer Kontrollgruppe, die kein HS erhalten hat (Ali et al., 2013, Chapman et al., 2017, Froelich et al., 2009, Han et al., 2015, Haque et al., 2015, Huang and Yang, 2014, Jones et al., 2016, Oddo et al., 2009, Piper and Harrigan, 2015, Qureshi et al., 1998, Shackford et al., 1998, Vassar et al., 1990).

Eine Hypernatriämie über 160 mmol/L wurde bei 91 Patienten beschrieben, wovon mindestens 13 Patienten in einer Kontrollgruppe waren, die kein HS erhalten hat (Asehnoune et al., 2017, Froelich et al., 2009, Joseph et al., 2014b, Rallis et al., 2017, Rockswold et al., 2009, Vassar et al., 1990). In der Studie von Maguigan et al. (2017) wurde die kontinuierliche Applikation vs. Bolus-Applikation verglichen. Die Rate an Hypernatriämien > 160 mmol/L pro Tag war mit 0,04 vs. 0,01 ($p = 0,231$) in der kontinuierlichen HS-Gruppe nicht signifikant höher.

In den Studien, die eine kontinuierliche HS-Infusion verwendeten, sind Hypernatriämien häufiger aufgetreten (> 155 mmol/L: kontinuierlich 85/Bolus 18; > 160 mmol/L: kontinuierlich 53/Bolus 12/Kombination aus kontinuierlicher Infusion und HS-Boli bei ICP-Erhöhungen 17).

In drei pädiatrischen Studien mit insgesamt 166 Patienten wurde eine kontinuierliche HS-Infusion zur ICP-Kontrolle nach einem definierten Ziel-Natriumspiegel dosiert, welcher bei unzureichendem Therapieeffekt in Schritten von 5–10 mmol/L (Gonda et al., 2013, Peterson et al., 2000) bzw. bis zu 15 mmol/L pro Tag (Khanna et al., 2000) angehoben wurde. Es wurde ein maximaler Natriumwert von 165–175 mmol/L (Peterson et al., 2000) bzw. kein Grenzwert (Gonda et al., 2013, Khanna et al., 2000) festgelegt. Dabei wurde ein Natriumspiegel > 160 mmol/L von 67 Patienten, > 170 mmol/L von 41 Patienten und > 180 mmol/L von 7 Patienten erreicht. Von den Patienten mit einem Natriumspiegel > 180 mmol/L haben 3 überlebt (GOS 5/4/3) und 4 sind verstorben. In der retrospektiven nichtkontrollierten Studie von Gonda et al. (2013) war eine kontinuierliche HS-Infusion mit einer mehr als 3 Tage anhaltenden, gezielten Hypernatriämie (und parallel auch Hyperchlorämie) über 170 mmol/L mit akutem Nierenversagen, ARDS, Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie assoziiert.

Vassar et al. (1993b) beschrieben nach einer einmaligen, präklinischen HS-Infusion bei einem Patienten einen Chloridspiegel von 145 mmol/L, welcher sich innerhalb von 4 h normalisiert hat. In der Studie von Roquilly et al. (2011) hat sich nach 4 d einer kontinuierlichen HS-Infusion eine Hyperchloridämie von 121 ± 5 mmol/L entwickelt. Von Huang et al. (2006) wurden nach Bolus-Applikationen transiente Hyperchloridämien von 117 ± 7 mmol/L nach 20 min und Munar et al. (2000) 116 ± 2 mmol/L nach 30 min beschrieben. In der Studie von Maguigan et al. (2017) zeigte sich in der Gruppe mit einer kontinuierlichen HS-Infusion verglichen mit einer HS-Bolus-Gruppe eine erhöhte Rate an Hyperchloridämien > 120 mmol/L pro Tag (1,58 vs. 0,77, $p < 0,001$). Bei Jones et al. (2016) entwickelten unter einer kontinuierlichen 3 % HS-Infusion (Dauer im Median 51 h) 105 von 213 Patienten eine Hyperchloridämie > 110 mmol/L. In der Studie von Kurita et al. (2018) wurde das Auftreten von akuten Nierenschädigungen in Abhängigkeit von der Höhe des Serum-Chlorids berichtet (vgl. 3.8.3 Nierenfunktion).

In 7 Studien (Carter and Human, 2017, Jafari et al., 2018, Larive et al., 2004, Jones et al., 2016, Li et al., 2015b, Vassar et al., 1990, Yan et al., 2013) mit 358 Patienten wurde beschrieben, dass Hypokaliämien aufgetreten sind (HS-Gruppen: 131/402; Kontrollgruppen 10/57). In einer weiteren RCT mit 20 Patienten war angegeben, dass Hypokaliämie das häufigste Adverse Event war (Mejia-Mantilla et al., 2012). In einer Studie (Coritsidis et al., 2015) haben die Kaliumspiegel über 48 h sowohl in der Therapiegruppen mit einer kontinuierlichen HS-Infusion als auch in der Mannitol-Kontrollgruppe kontinuierlich abgenommen, wobei der Abfall in der HS-Gruppe stärker ausgeprägt war (von $3,9 \pm 0,05$ auf $3,59 \pm 0,05$ mmol/L in der HS-Gruppe; von $3,96 \pm 0,6$ auf $3,75 \pm 0,05$ mmol/L in der Mannitol-Gruppe). Zwei nichtkontrollierte Studien, in denen die HS-Bolusapplikation untersucht wurde, beschrieben einen signifikanten, transienten Abfall des Kaliumspiegels 5 min (von $3,9 \pm 0,1$ auf $3,6 \pm 0,1$ mmol/L) bzw. 40 min von ($3,8 \pm 0,4$ auf $3,5 \pm 0,4$ mmol/L) nach der Infusion (Huang et al., 2006, Munar et al., 2000).

Weitere Störungen des Elektrolythaushaltes waren eine metabolische Azidose in den Studien von Carter and Human (2017) (2/44), Larive et al. (2004) (HS: 0/18; Mannitol 1/9) und May et al. (2017) (HS mit Therapiewechsel auf HSAc: 15 %; HS 11 %), eine metabolische Alkalose in der Studie von Qureshi et al. (1998) (4/27) sowie in 2 Studien (Chapman et al., 2017, Larive et al., 2004) eine Hyponatriämie nach Diskonnektion ei-

ner kontinuierlichen HS-Infusion (Chapman: 7/55, davon eine während HS-Infusion vorbestehend; Larive: 1/18).

In keiner eingeschlossenen Studie wurden unmittelbar aus Elektrolytveränderungen resultierende Komplikationen oder erforderliche Therapiemaßnahmen berichtet, welche über das Beenden der HS-Infusion oder die Supplementierung von Kalium hinausgehen.

3.8.2 Infektionen

Bulger et al. (2010) untersuchten in einer RCT einen einmaligen, präklinischen HS-Bolus an Patienten mit schwerem SHT ($n = 1282$) und fanden eine nicht signifikante Erhöhung von Patienten mit mindestens einer Infektion in der HS-Gruppe verglichen mit einer NS-Gruppe (32,3 % vs. 25,7 %), vor allem von Pneumonien (22,7 % vs. 18,9 %), Bakteriämien (6,7 % vs. 3,6 %) und Harnwegsinfekten (6,7 % vs. 3,6 %). In einem dritten, mit Hypertonic Saline-Dextran (HSD) therapierten, Studienarm waren die Infektionshäufigkeiten gleichermaßen erhöht. Die Studie wurde vorzeitig terminiert, da vordefinierte Futility-Kriterien unterschritten wurden.

In drei retrospektiven Untersuchungen (Alharfi et al., 2014, Coritsidis et al., 2015, Froelich et al., 2009) wurden multivariate logistische Regressionen durchgeführt, um für Störfaktoren, wie Alter, ISS, Pupillenreaktivität und Begleittherapien zu adjustieren. Alharfi et al. (2014) identifizierten in einer Fall-Kontroll-Studie an Kindern mit schwerem SHT HS (1–2 mL/kg KG 3 % HS als Bolus bei mannitolrefraktärer ICP-Erhöhung) als unabhängigen Risikofaktor für Infektionen (OR 4,46 [1,78; 11,12]; $p = 0,001$). Die häufigsten Infektionen waren dabei Harnwegsinfekte und beatmungsassoziierte Pneumonien. Coritsidis et al. (2015) untersuchten in einer Kohortenstudie Intensivpatienten mit schwerem SHT und fanden für die kontinuierliche 3 % HS-Infusion mit einem Ziel-Natrium von 145–155 mmol/L ein erhöhtes Risiko für Infektionen verglichen mit Patienten, die kein HS erhalten haben (OR 4,20 [2,14; 8,25]; $p < 0,0005$). Die stärkste Assoziation bestand dabei für Pneumonien in der Subgruppe mit $GCS \leq 8$ (OR 7,31 [2,475; 21,64]; $p < 0,0005$). Froelich et al. (2009) fanden in einer Analyse von 197 neurochirurgischen Intensivpatienten mit $GCS \leq 8$ (SHT, Stroke, Subarachnoidalblutung) keinen Zusammenhang einer kontinuierlichen HS-Infusion (1,5 mL/kg KG 3 % NaCl, Dauer 6 ± 4 d) mit dem Auftreten von Infektionen (OR 1,47 [0,55; 3,90]; $p = 0,44$).

Zwei Studien mit dem Ziel der Untersuchung von Adverse Events berichteten das Auftreten von Infektionen, jedoch ohne für Störfaktoren zu kontrollieren. In einer retro-

spektiven Untersuchung (Larive et al., 2004) fand sich eine nicht signifikant erhöhte Inzidenz von Pneumonien in der HS-Gruppe verglichen mit Mannitol (5/19 vs. 0/9, $p=0,07$). In der retrospektiven Analyse einer kontinuierlichen, nach Natrium-Zielwert titrierten HS-Infusion (Gonda et al., 2013) bestanden signifikant mehr Neutropenien bei Kindern, die einen maximalen Natriumwert ≥ 170 mmol/L hatten (verglichen mit einem maximalen Natriumwert < 170 mmol/L, vgl. 3.8.7 Hämatologische Komplikationen). Die Infektionsrate war dabei nicht erhöht.

In 7 Studien mit 1329 Patienten, in denen Infektionen berichtet wurden, wurde kein unterschiedliches Infektionsrisiko in den Therapiegruppen festgestellt (Bulger et al., 2011a, DuBose et al., 2010, Haque et al., 2015, Hendoui et al., 2013, Joseph et al., 2014b, Khanna et al., 2000, Peterson et al., 2000).

Zwei weitere Studien mit 220 Patienten haben eine nicht signifikant niedrigere Häufigkeit von Infektionen in den HS-Gruppen verzeichnet (Duchesne et al., 2012, Simma et al., 1998).

3.8.3 Nierenfunktion

12 Studien hatten die Untersuchung der Nierenfunktion oder des Auftretens akuter Nierenschädigungen oder -versagen unter einer HS-Therapie zum Ziel (Coritsidis et al., 2015, Corry et al., 2014, Erdman et al., 2017, Froelich et al., 2009, Gonda et al., 2013, Jafari et al., 2018, Kurita et al., 2018, Maguigan et al., 2017, May et al., 2017, Peterson et al., 2000, Udy et al., 2010). Jafari et al. (2018) verglichen in einer RCT jeweils eine 3-tägige kontinuierliche HS-Therapie mit und ohne Furosemid-Begleittherapie gegeneinander. Die Surrogatparameter für Nierenfunktion und -schädigung waren in der Furosemid-Gruppe signifikant geringer, die Inzidenz akuter Nierenschädigungen war nicht signifikant verschieden (HS + Furosemid: 4/22; HS 1/21). Die Studie weist hohes Risiko für Bias auf, vor allem durch eine hohe Rate an Clindamycin-therapierten Patienten unter den Patienten mit einer akuten Nierenschädigung. Udy et al. (2010) stellten in einer prospektiven Kohortenstudie eine erhöhte Kreatininclearance bei Patienten mit SHT und einer CPP-gesteuerten kontinuierlichen HS-/Noradrenalin-Therapie fest. Die Autoren merkten an, dass dies Dosisanpassungen renal eliminierter Medikamente erforderlich machen könnte und die Interpretation der Nierenfunktion anhand des Serumkreatinins erschwere. Erdman et al. (2017) analysierten akute Nierenschädigungen in einer retrospektiven Kohortenstudie an neurochirurgischen Intensivpatienten, die mit einer kontinuierlichen 3 % HS-Infusion therapiert wurden. Von 329 Patienten entwi-

ckelten 54 eine akute Nierenschädigung. Als unabhängige Prädiktoren dafür wurden eine chronische Nierenerkrankung in der Vorgeschichte (OR 9,7 [1,9; 50,6]; $p = 0,007$), ein Serum-Natrium > 155 mmol/L (OR 4,1 [2,1; 8,0]; $p < 0,001$), eine Begleittherapie mit Piperacillin/Tazobactam (OR 3,9 [1,7; 9,3]; $p = 0,002$), männliches Geschlecht (OR 3,2 [1,5; 6,6]; $p = 0,002$) und afroamerikanische Ethnizität (OR 2,6 [1,3; 5,2]; $p = 0,007$) identifiziert. In der retrospektiven Untersuchung von Kurita et al. (2018) wurden 420 SHT-Patienten mit einer Hyperchloridämie untersucht. Die Autoren fanden keine Dosisabhängigkeit im Auftreten akuter Nierenschädigungen (110–119 mmol/L: 12/260; 120–129 mmol/L: 1/92; ≥ 130 mmol/L: 2/68). Kein Patient benötigte ein Nierenersatzverfahren. Maguigan et al. (2017) verglichen in einer retrospektiven Kohortenstudie SHT-Patienten mit mindestens zwei Bolusinfusionen einer 3 % HS-Lösung (Ziel: ICP < 20 mmHg, Osmolalität > 310 mOsm/kg) mit SHT-Patienten, die eine kontinuierliche 3 % HS-Infusion erhalten haben (Ziel: Natrium 150–160 mmol/L, Osmolalität > 310 mOsm/kg). In der kontinuierlichen HS-Gruppe wurden signifikant häufiger akute Nierenschädigungen verzeichnet (12,9 % vs. 0 %, $p = 0,025$). In der kontinuierlichen HS-Gruppe fand sich zudem eine höhere Rate an Hyperchlorämien (≥ 120 mmol/L; 1,58 vs. 0,77, $p < 0,001$) und es wurden größere Mengen HS (Median 2735 mL vs. 1250 mL, $p < 0,001$) und Mannitol (Median 127,5 g vs. 87,5 g, $p = 0,181$) verabreicht. In der Studie wurden keine Methoden angewandt, um potenzielle Störfaktoren zu kontrollieren. In einer retrospektiven Untersuchung pädiatrischer, neurochirurgischer Intensivpatienten wurde bei ICP-Erhöhungen, beginnend bei 150–155 mmol/L, der Ziel-Natriumspiegel einer kontinuierlichen 3 % HS-Therapie schrittweise um 5–10 mmol/L erhöht. Dabei wurden unter Patienten, die Natriumspiegel ≥ 170 mmol/L (verglichen mit < 170 mmol/L) erreichten, signifikant mehr akute Nierenversagen verzeichnet (53,3 % vs. 3,4 %, $p < 0,001$). In der Studie wurden keine Methoden angewandt, um für unterschiedliche Verletzungsschwere (signifikant niedrigere GCS-Werte und längere Dauer des ICP-Monitorings unter Patienten mit $\text{Na} \geq 170$ mmol/L) oder andere Störfaktoren zu korrigieren (Gonda et al., 2013). Eine weitere retrospektive Kohortenstudie (Coritsidis et al., 2015) ($n = 205$) untersuchte Komplikationen bei SHT-Patienten, die eine kontinuierliche 3 % HS-Infusion erhalten haben (Ziel-Natrium 145–155 mmol/L) verglichen mit SHT-Patienten ohne eine HS-Therapie. Es bestand kein signifikanter Unterschied im Auftreten akuter Nierenschädigungen. In der Studie hatten die Patienten der HS-Gruppe signifikant niedrigere GCS-Werte und höhere Beatmungsrate bei Aufnahme auf Intensivstation. Für derartige Störfaktoren wurde nicht kontrolliert. Birmingham et al. (2018)

untersuchten retrospektiv die Inzidenz von akuten Nierenschädigungen bei der pädiatrischen Verwendung von 23,4 % HS und bewerteten diese mit 15,6 % als gering (235 Bolusinfusionen, 45 Patienten). In einer weiteren retrospektiven Studie (May et al., 2017) wurden signifikant häufiger akute Nierenschädigungen und Hyperchlorämien unter Patienten berichtet, die einen Therapiewechsel von HS auf HSAc erfahren haben, verglichen mit HS-therapierten Patienten ohne Wechsel. Das Studiendesign lässt keine Schlüsse über die Richtung einer möglichen Kausalbeziehung zu.

Eine positive Korrelation von Natrium und Kreatinin wurde in 3 retrospektiven Studien beschrieben (Corry et al., 2014, Froelich et al., 2009, Peterson et al., 2000). Froelich et al. (2009) fanden bei neurochirurgischen Intensivpatienten keine Assoziation einer kontinuierlichen HS-Infusion mit Nierenfunktionsstörungen und erhöhten Werten des Harnstoff-Stickstoffs und Kreatinins. Nach Adjustierung für Störfaktoren zeigte sich ein mit einer Hypernatriämie > 155 mmol/L assoziierter Anstieg des Harnstoff-Stickstoffs und Kreatinins. In einer Studie an pädiatrischen SHT-Patienten, die mit einer kontinuierlichen 3 % HS-Infusion therapiert wurden, wurde eine Korrelation von jeweils Natrium und Osmolalität mit Kreatinin beschrieben. In der Studie hat kein Patient ein akutes Nierenversagen entwickelt (Peterson et al., 2000). Corry et al. (2014) fanden ebenfalls eine positive Korrelation von Kreatinin und Natrium bei SHT-Patienten sowie für Kreatinin und Chlorid bei nichttraumatischen neurologischen Intensivpatienten, die HS erhalten haben. Demgegenüber stellten Qin et al. (2018) in einer RCT, in der SHT-Patienten mehrfach HS oder Mannitol erhalten haben, eine Erhöhung des Kreatinins und Harnstoff-Stickstoffs an den Tagen 3–7 in der Mannitol-Gruppe fest während diese in der HS-Gruppe konstant blieben.

In 29 weiteren Studien wurde die Anzahl akuter Nierenschädigungen oder -versagen berichtet. Dabei traten in einer RCT (Han et al., 2015) nach der Small-Volume-Resuscitation bei einem traumatisch hämorrhagischen Schock signifikant weniger akute Nierenversagen in den HS-Gruppen auf (jeweils 250 mL 3 % HS vs. 7,5 % HS vs. RL; 0/82 vs. 0/80 vs. 5/84, $p < 0,05$). In den übrigen 28 Studien ($n = 1448$) war das Auftreten akuter Nierenschädigungen und -versagen selten und gleichmäßig auf die Therapiegruppen verteilt (Anhang, Tabellen 57–61).

3.8.4 ARDS, Lungenödem und Oxygenierung

In drei prospektiven Studien wurden Vorteile in den HS-Gruppen auf Oxygenierung oder die Häufigkeit von ARDS und Lungenödemen beschrieben (Han et al., 2015,

Holcroft et al., 1987, Simma et al., 1998). Simma et al. (1998) untersuchten eine dreitägige, kontinuierliche Infusion einer hypertonen Kristalloidlösung (Natrium 268 mmol/L, Osmolarität 598 mOsm/L, Ziel-Natrium 45–150 mmol/L) verglichen mit einer dreitägigen RL-Infusion an pädiatrischen SHT-Patienten. In der HS-Gruppe traten signifikant weniger Fälle von ARDS auf (HS vs. RL; 0/15 vs. 4/17, $p=0,01$). Han et al. (2015) führten eine RCT an Patienten mit traumatisch hämorrhagischem Schock in einer Notaufnahme durch und verglichen die 250 mL-Bolusapplikation von jeweils 3 % HS, 7,5 % HS oder RL. In den HS-Gruppen entwickelten signifikant weniger Patienten ein Lungenödem (3 % HS vs. 7,5 % HS vs. RL; 0/82 vs. 0/80 vs. 4/84, $p<0,001$) und nicht signifikant weniger Patienten ein ARDS (1/82 vs. 1/80 vs. 3/84; n. s.). Holcroft et al. (1987) verglichen in einer nichtrandomisierten prospektiven Studie 3 % HS und RL zur intraoperativen Volumentherapie nach einem traumatisch hämorrhagischen Schock. Der Oxygenierungsindex war bei Studienbeginn in der RL-Gruppe höher (HS vs. RL, 240 ± 131 mmHg vs. 380 ± 135 mmHg) und verschlechterte sich in den ersten 24 h signifikant, während die Werte in der HS-Gruppe gleich blieben (256 ± 108 mmHg vs. 197 ± 94 mmHg).

Gonda et al. (2013) analysierten in einer retrospektiven Studie an pädiatrischen SHT-Patienten eine kontinuierliche HS-Infusion mit schrittweiser Erhöhung des Ziel-Natriumspiegels bei ICP-Erhöhungen. Unter Patienten, die maximale Natriumwerte ≥ 170 mmol/L erreichten, traten signifikant häufiger ARDS auf (10/30 vs. 1/58, $p>0,001$). In der Studie wurden keine Methoden angewandt, um Störfaktoren zu kontrollieren.

Daten über das Auftreten von Lungenödemen und ARDS waren in jeweils 8 weiteren Studien gegeben (Lungenödem: $n=318$, ARDS: $n=2487$). Diese traten insgesamt selten auf und waren gleichmäßig auf die Therapiegruppen verteilt (Anhang, Tabellen 57–61).

3.8.5 Kardiovaskuläre Ereignisse

Han et al. (2015) untersuchten in einer RCT die Applikation von 3 % HS, 7,5 % HS oder RL (jeweils 250 mL via ZVK über 10 min) zur Kreislaufstabilisierung nach traumatisch hämorrhagischem Schock in einer Notaufnahme. Während der Infusion entwickelten vor allem Patienten der 7,5 % HS-Gruppe Sinustachykardien $> 120/\text{min}$ (3 % HS vs. 7,5 % HS vs. RL: 5/82 vs. 22/80 vs. 4/84, $p<0,05$) und transiente Hypotonien 3–5 min nach Infusionsbeginn (0/82 vs. 4/80 vs. 0/84, $p<0,05$), welche allesamt durch

Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit terminiert wurden. Bei keinem Patienten in der Studie trat eine Arrhythmie oder ein Myokardinfarkt auf. Von den 31 bzw. 4 Patienten mit einer Sinustachykardie bzw. Hypotonie starben 3 bzw. einer aus Gründen, die die Autoren nicht auf die Tachykardie oder Hypotonie zurückführten (Sinustachykardie: zwei Patienten durch Herzinsuffizienz und Multiorganversagen, ein Patient durch ARDS; Hypotonie: ein Patient durch Multiorganversagen).

In einer RCT (Simm et al., 1998) zur Untersuchung einer dreitägigen, kontinuierlichen Infusion einer hypertonen Kristalloidlösung (Natrium 268 mmol/L, Osmolarität 598 mOsm/L, Ziel-Natrium 45–150 mmol/L) verglichen mit einer dreitägigen RL-Infusion an pädiatrischen SHT-Patienten wurden Arrhythmien in der RL-Gruppe beschrieben (HS vs. RL; 0/15 vs. 3/17, n. s.).

Unter 12 weiteren Studien (n = 2782), die Daten über Arrhythmien, transiente arterielle Hypotonien oder Herzversagen angaben, traten diese selten auf und waren gleichmäßig auf die Therapiegruppen verteilt (Anhang, Tabellen 57–61).

Keine der eingeschlossenen Studien berichtete Fälle einer Anaphylaxie.

3.8.6 Thrombotische Komplikationen

Eine Fall-Kontroll-Studie (Fletcher et al., 2014) an 330 neurochirurgischen Intensivpatienten fand keine Unterschiede im Auftreten von Thrombosen (OR für 20 % Mannitol-Bolus verglichen mit kontinuierlicher 3 % HS-Infusion mit Ziel-Natrium 150–160 mmol/L: 1,11 [0,65; 1,73]; p = 0,75).

Coritsidis et al. (2015) untersuchten in einer retrospektiven Kohortenstudie (n = 205) Komplikationen einer kontinuierlichen HS-Infusion (3 % HS, Ziel-Natrium 145–155 mmol/L; Vergleichsgruppe: konventionelle Volumentherapie) und fanden keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit tiefer Venenthrombosen.

Dixon et al. (2012) führten eine retrospektive Kohortenstudie an 2894 Kindern mit einem schweren SHT ohne Thromboseprophylaxe durch und stellten trotz höherer Häufigkeit unter Patienten mit einer thrombotischen Komplikation (Lungenembolien, tiefe Venenthrombosen, Thrombophlebitis) jeweils keine unabhängige Assoziation von HS (74 % vs. 50 %) und Mannitol (68 % vs. 56 %) mit dem Auftreten von thrombotischen Komplikationen fest.

In der pädiatrischen retrospektiven Kohortenstudie von Webster et al. (2015) wurden Risikofaktoren für tiefe Venenthrombosen an SHT-Patienten (n = 58, Thrombosen: 8) untersucht, die 3 % HS als Bolus, oder bei Bedarf zusätzlich als kontinuierliche Infusion, erhalten haben. Das kumulative Volumen der 3 %-Bolusinfusionen, der maximale Natriumwert und anhaltend erhöhte Natriumspiegel (> 72 h), waren assoziiert mit tiefen Venenthrombosen (Anhang, Tabelle 60). Nach schrittweiser logistischer Regression blieb, nach Berücksichtigung der Krankenhausverweildauer, von den genannten Faktoren das kumulative 3 % HS-Bolusvolumen marginal signifikant (p = 0,054, als Signifikanzniveau wurde für die Regression 0,1 gewählt). Über die Krankenhausverweildauer hinausgehend blieben andere Störfaktoren wie eine höhere Verletzungsintensität unter Patienten mit einer Thrombose (ISS Median 31 vs. 26, p = 0,01) unberücksichtigt (Webster et al., 2015).

3.8.7 Hämatologische Komplikationen

Eine RCT (n = 83) analysierte Effekte einer jeweils dreitägigen Therapie mit HS vs. Mannitol (1,5–3,0 mL/kg KG 3 % HS alle 8 h; 0,25–0,5 mL/kg KG 20 % Mannitol alle 6 h) auf Blutgerinnung und die Inzidenz von Koagulopathien an Patienten mit leichtem SHT. Die Autoren fanden keine Beeinträchtigung der Gerinnungsfunktion durch die beiden Infusionslösungen und folgerten, dass kein erhöhtes Risiko für intrakranielle Hämorrhagien von einer HS- oder Mannitol-Therapie ausgehe (Wang et al., 2017).

In einer RCT (Han et al., 2015), in der die Kreislaufstabilisierung nach traumatisch hämorrhagischem Schock in einer Notaufnahme untersucht wurde (jeweils 250 mL 3 % HS vs. 7,5 % HS vs. RL), sind nach HS-Therapie signifikant weniger Koagulopathien als in der Kontrollgruppe aufgetreten (0/82 vs. 2/80 vs. 9/84, p < 0,05).

Gonda et al. (2013) untersuchten in ihrer retrospektiven Analyse die kontinuierliche, nach Natrium-Zielwert titrierten HS-Infusion (Erhöhung in Schritten von 5–10 mmol/L bei unzureichender ICP-Kontrolle) bei pädiatrischen Patienten einer neurochirurgischen Intensivstation. Für Patienten mit einem maximalen Natriumwert ≥ 170 mmol/L waren die Risiken für eine Thrombozytopenie (p < 0,001) und eine Neutropenie (p < 0,001), für ≥ 165 mmol/L das Risiko für eine Anämie (p < 0,001) erhöht.

In 10 weiteren Studien (n = 798), aus denen Daten zu hämatologischen Komplikationen extrahiert werden konnten, waren diese selten und gleichmäßig auf die Therapiegruppen verteilt (Anhang, Tabellen 57–61).

3.8.8 Lokale Reaktionen

Perez and Figueroa (2017) analysierten in einer prospektiven Kohortenstudie lokale Komplikationen bei einer kontinuierlichen 3 % HS-Infusion durch periphere Venenverweilkanülen ($n = 28$, 30–50 mL/h) bei Patienten einer neurochirurgischen Intensivstation. Komplikationen waren dabei selten (subkutane Infiltration 2/28, Thrombophlebitis 1/28, tiefe Venenthrombose 1/28). Die tiefe Venenthrombose trat eine Stunde nach Beginn der Infusionstherapie auf und wurde von den Autoren als wahrscheinlich nicht durch die HS-Infusion verursacht eingeschätzt. In einer weiteren prospektiven Untersuchung (Meng et al., 2018) wurden bei neurochirurgischen Intensivpatienten die Inzidenzen von Phlebitiden verglichen, die entweder mit einer HS-Infusion (3 % NaCl, bis zu 100 mL/h) oder mit einer Standardinfusionslösung assoziiert waren. Die aufgetretenen Phlebitiden waren als gering ausgeprägt eingestuft und gleichmäßig verteilt (HS: 28/60; Standardlösungen: 26/60).

In zwei retrospektiven nichtkontrollierten Untersuchungen (Dillon et al., 2018, Jones et al., 2016) wurde die Inzidenz von lokalen Reaktionen während einer kontinuierlichen 3 % HS-Infusion analysiert (Dillon: 4/66; Jones: 15/213). Alle aufgetretenen lokalen Reaktionen wurden als gering ausgeprägt eingestuft.

Joseph et al. (2014b) verglichen in einer retrospektiven Beobachtungsstudie 3 % HS- vs. 5 % HS-Bolusapplikationen zur Kreislaufstabilisierung auf einer Intensivstation nach einem Trauma ($n = 212$, jeweils 250 mL über 15 min, via periphere Venenverweilkanüle, medianes Volumen 500 mL). Es bestand kein signifikanter Unterschied in den Inzidenzen einer Thrombophlebitis (4,7 % vs. 7,3 %, $p = 0,4$). In der RCT von Yan et al. (2013) trat bei alternierender Therapie von HS und Mannitol bei einem von 16 Patienten eine Thrombophlebitis auf, ohne dass diese einer Behandlungsgruppe zugeordnet werden kann.

Die Sicherheit der intraossären Applikation einer 23,4 % HS-Bolusinfusion wurde retrospektiv von Wang et al. (2018) untersucht. Die Zeit bis HS infundiert wurde war dabei bei intraossärer Applikation geringer als bei Patienten, bei denen eine ZVK-Neuanlage durchgeführt wurde ($53,5 \pm 39,6$ vs. $121,6 \pm 80,6$ min). In der Studie sind keine unerwünschten Ereignisse aufgetreten ($n = 76$).

In 6 weiteren Studien ($n = 547$), die Angaben zu lokalen Komplikationen machten, sind keine solchen aufgetreten (Anhang, Tabellen 57–61).

3.8.9 Zentrale pontine Myelinolyse

In keiner der 126 inkludierten Studien wurde ein Fall von zentraler pontiner Myelinolyse (ZPM) berichtet. In 19 Studien mit 2048 Teilnehmern (davon haben 1132 HS erhalten) wurde beschrieben, dass keine ZPM aufgetreten ist (Asehnoune et al., 2017, Carter and Human, 2017, DuBose et al., 2010, Froelich et al., 2009, Gonda et al., 2013, Han et al., 2015, Khanna et al., 2000, Li et al., 2015b, Luu et al., 2011, Munar et al., 2000, Peterson et al., 2000, Piper and Harrigan, 2015, Rallis et al., 2017, Roels et al., 2016, Roquilly et al., 2011, Vassar et al., 1990, Vassar et al., 1993b, Ware et al., 2005, Yan et al., 2013). Davon wurde in 7 Studien mit 533 Patienten (davon haben 453 HS erhalten) beschrieben, dass eine ZPM in einer Schnittbildgebung ausgeschlossen wurde (CT: mindestens 259; Magnetresonanztomografie: mindestens 80) (Froelich et al., 2009, Gonda et al., 2013, Khanna et al., 2000, Luu et al., 2011, Peterson et al., 2000, Rallis et al., 2017, Roquilly et al., 2011). In 2 Artikeln wurde angegeben, dass eine ZPM neuropathologisch ausgeschlossen wurde. Vassar et al. (1990) untersuchten in 2 gemeinsam publizierten RCTs einen einmaligen Bolus von HS bzw. HSD jeweils verglichen mit RL bei Patienten im hämorrhagischen Schock in einer Notaufnahme. Die Autoren gaben an, dass bei allen 52 verstorbenen Patienten neuropathologisch eine ZPM ausgeschlossen wurde (jeweils verstorben in Studie 1: RL 10/27; HS 17/32; Studie 2: RL 13/24; HSD 12/23). Darunter waren 7 von insgesamt 20 Patienten mit einer Hyperosmolalität > 350 mOsm/kg. In einer weiteren, dreiarmligen RCT derselben Autoren (Vassar et al., 1993b) wurde der einmalige, präklinische HS-, HSD-, bzw. NS-Bolus bei 258 Patienten im hämorrhagischen Schock verglichen. Es fanden sich in der neuropathologischen Untersuchung der verstorbenen Patienten keine Hinweise auf eine ZPM (NS: 14/84; HS: 12/85; HSD: 20/89; Anzahl der untersuchten Patienten nicht angegeben).

4 Diskussion

4.1 Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas

Vorliegende Arbeit zeigt eine Metaanalyse von kontrollierten Studien, die HS und Mannitol bei Patienten mit schwerem SHT verglichen. Die Anzahl eingeschlossener Studien und Patienten war gering. Obwohl keine statistisch signifikanten Unterschiede in Mortalität und neurologischem Outcome festgestellt wurden, waren dennoch Hinweise für eine mögliche Überlegenheit von HS gegenüber Mannitol zu erkennen. Die Ergebnisse zeigten eine Tendenz zu verringerter Mortalität sowie Vorteile auf CPP und, in geringerem Maße, auch auf ICP.

In einer TSA wurde der erforderliche Stichprobenumfang berechnet, ähnlich einer Stichprobengrößenberechnung in RCTs, um das Ergebnis mit der gewünschten statistischen Power zu bestätigen; diese zeigte, dass die Fallzahlen für zuverlässige Aussagen über die vordefinierten Endpunkte zu gering waren. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied im neurologischen Rehabilitationsergebnis festgestellt werden, möglicherweise aufgrund der geringen Fallzahl. Eine der statistisch am stärksten gewichteten Studien scheint aufgrund einer höheren Verletzungsschwere in der HS-Ausgangsgruppe zugunsten von Mannitol verzerrt zu sein. Nach Ausschluss dieser Studie von den Metaanalysen ergeben sich eine statistisch signifikante Reduktion der Mortalität und ein verbessertes funktionelles Outcome durch HS. Problematisch bei der Interpretation der Schweregradeinteilung des SHT ist, dass gerade bei Patienten mit schwerem SHT GCS und Langzeitoutcome nur eingeschränkt korrelieren (Firsching et al., 2015, Moskopp et al., 1995).

In dieser Arbeit wurden zerebrale Perfusionsparameter in der ersten und zweiten Stunde nach der Infusion von HS oder Mannitol analysiert. In der ersten Stunde ergaben sich kein Unterschied im ICP und 5,48 mmHg höhere CPP-Werte in der HS-Gruppe. In der zweiten Stunde zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Therapieformen mit 2,33 mmHg niedrigeren ICP- und 9,08 mmHg höheren CPP-Werten in den HS-Gruppen. Obwohl die geringen Unterschiede im ICP klinisch möglicherweise nicht relevant sind, könnte eine effizientere Wiederherstellung des CPPs insbesondere für Patienten mit hämodynamischer Instabilität vorteilhaft sein. Der größere Effekt lässt sich auf eine zusätzliche hämodynamische Stabilisierung durch HS zurückführen, wie sie

auch im Schock bei der Small-Volume-Resuscitation beobachtet werden kann, wohingegen Mannitol über eine diuretische Wirkung eher gegenteilig wirken kann. Trotz des theoretischen Vorteils wurden in keiner der eingeschlossenen Studien Daten für eine Subgruppe hämodynamisch instabiler Patienten berichtet. Die größeren Unterschiede von ICP und CPP in der zweiten Stunde nach der Behandlung könnten auf eine längere Wirkungsdauer von HS zurückzuführen sein (vgl. sekundäre Outcomes, Analysen 1.37 und 1.38). Es wurde nur eine Studie identifiziert, welche die Wirkung auf pBtO₂-Werte untersuchte (Francony et al., 2008), obwohl der Nutzen eines pBtO₂-Monitorings belegt ist (Xie et al., 2017). Ebenso reichten die Daten nicht aus, um Unterschiede auf die Dauer eines erhöhten ICPs und die Rate an Therapieversagen nachzuweisen, wobei bei letzterer eine Tendenz zu einer Überlegenheit von HS zu erkennen war.

In Übereinstimmung mit vorliegender Arbeit haben frühere Metaanalysen keine statistisch signifikanten Unterschiede in Mortalität oder neurologischem Outcome zwischen HS und Mannitol nach einem SHT festgestellt. Bisher ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf hypertone Kristalloide jedoch eingeschränkt, da alle genannten Metaanalysen Studien mit Kolloiden (Dextrane und HES) in einer hypertonen Basislösung eingeschlossen haben. Zudem betrachteten viele Metaanalysen ICP-Erhöhungen nichttraumatischer Patienten, wobei die unterschiedliche Ausprägung einer Schrankenstörung in verschiedenen neurochirurgischen Krankheitsbildern auch Unterschiede in der Pharmakodynamik bedeuten kann. Frühere Metaanalysen mit dem Endpunkt ICP analysierten entweder die Veränderung des ICP im Vergleich zum Ausgangswert (change from baseline) oder den absoluten ICP-Wert nach der Therapie (final values). Dadurch wird nur ein Teil der verfügbaren Evidenz verwendet. Da es keinen statistischen Grund gibt, die Daten nicht in einer Metaanalyse zu kombinieren (Deeks et al., 2019), wurde für vorliegende Arbeit die Gesamtheit der verfügbaren Evidenz einbezogen indem beide Arten von Daten ausgewertet wurden. Nach Kenntnis des Verfassers ist die vorliegende Metaanalyse die erste, die ICP in der zweiten Stunde nach der Infusion sowie die Zielgrößen CPP und pBtO₂ untersucht. Durch die Analyse nichtrandomisierter Studien konnte gezeigt werden, dass HS auch bei Patienten mit erhöhtem ICP wirksam ist, die zuvor auf Mannitol kein Ansprechen mehr zeigten.

4.2 Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas

Ziel dieser Metaanalyse war es, zu untersuchen, ob die Infusion von HS in der Therapie des schweren SHT gegenüber einer konventionellen Volumentherapie überlegen ist. Um diese Fragestellung zu beantworten, wurden Metaanalysen mit den Endpunkten Mortalität, funktionellen Langzeitergebnissen, klinischen und physiologischen Parametern erstellt. Die Kontrollgruppe bestand aus Patienten, die eine konventionelle Volumentherapie mit isotonen oder nahezu isotonen Kristalloiden oder keiner Kontrolltherapie erhalten haben. Der Großteil der in den Metaanalysen eingeschlossenen randomisierten Studien untersuchte die Anwendung einer einmaligen, präklinischen Bolusinfusion. Es findet sich keine ausreichende Evidenz, um einen Vorteil einer präklinisch applizierten HS-Infusion bei einem schweren SHT zu belegen. In der Metaanalyse randomisierter Studien wurde eine nicht signifikante Tendenz zu geringerer Mortalität gefunden. Insbesondere Studien mit Patienten mit schwerem SHT und begleitender arterieller Hypotonie zeigten eine Tendenz zur Überlegenheit von HS. Es bestand kein Unterschied im neurologischen Outcome. Die TSA zeigte, dass die bisher untersuchten Fallzahlen nicht ausreichen, um einen Vorteil durch eine HS-Therapie in dieser Patientengruppe auszusprechen.

Vorliegende Arbeit zeigt eine Metaanalyse randomisierter Studien mit dem Endpunkt Mortalität. Es wurde eine nicht signifikante Tendenz zu geringerer Mortalität durch HS gefunden. In einer TSA wurde die Fallzahl berechnet, die erforderlich wäre, um mit festgelegten maximalen Irrtumswahrscheinlichkeiten für die Fehler 1. und 2. Art eine relative Risikoreduktion von 20 % durch HS zu widerlegen. Das Ergebnis zeigt, dass die analysierten Daten dazu bei Weitem nicht ausreichen. Die in der Auswertung am stärksten gewichtete Studie (Bulger et al., 2010) wurde nach einer Interimsanalyse vorzeitig abgebrochen. In der RCT wurden Traumapatienten mit einer begleitenden arteriellen Hypotonie ausgeschlossen. Dies entspricht der Patientengruppe, die durch eine Verbesserung des Blutdrucks, und damit auch des CPP, insbesondere von einer HS-Infusion profitieren hätte können. Im Gegensatz dazu untersuchten drei Studien dieser Metaanalyse Patienten mit sowohl einem schweren SHT als auch einer Hypotonie (Cooper et al., 2004, Vassar et al., 1993a, Vassar et al., 1993b). Die Mortalitätsdaten dieser drei Studien lassen einen Vorteil einer präklinischen HS-Infusion für diese Pati-

entengruppe vermuten (RR 0,84 [0,69; 1,02], Daten nicht gezeigt). Dies entspricht jedoch keiner für diese Metaanalyse vordefinierten Subgruppenanalyse.

Nichtrandomisierte Studien in diesem Vergleich waren vorwiegend retrospektive Beobachtungsstudien auf Intensivstationen. Unter Einschluss der Daten aus NCTs war eine signifikant niedrigere Mortalität unter Patienten mit einer HS-Therapie zu beobachten. Das Ergebnis dieser Metaanalyse muss dabei mit Vorsicht interpretiert werden. Neben Risiko für Bias, dessen Richtung und Ausmaß kaum abgeschätzt werden können, besteht in NCTs eine grundsätzliche Tendenz zu einem optimistischeren Ergebnis (Higgins and Green, 2011). Während RCTs größtenteils die präklinische HS-Bolusinfusion untersuchten, waren NCTs vor allem retrospektive Beobachtungsstudien, die sowohl HS-Bolus- als auch kontinuierliche HS-Infusionen auf Intensivstationen untersuchten. NCTs hatten dabei verschiedene Intentionen und Fragestellungen, was in klinischer Heterogenität zwischen den Studien resultierte. Die grundsätzlichen Probleme, die die Beurteilung von Daten nichtrandomisierter Studien mit sich bringen, werden an demnorts detailliert diskutiert (vgl. 4.6 Nichtrandomisierte Studien). Demgegenüber lassen sich Argumente anführen, die das Vertrauen in das Ergebnis der Metaanalyse erhöhen. Es wurde keine statistische Heterogenität festgestellt und das RR ist konsistent mit dem der Metaanalyse der RCTs. Patienten, die eine HS-Therapie erhalten haben, stellen erwartungsgemäß eine Selektion von schwereren Krankheitsverläufen dar (Grobbee and Hoes, 1997), wodurch eine Unterschätzung der Wirksamkeit von HS zu erwarten ist. Dies zeigte sich dementsprechend in ungleichen Charakteristika der Ausgangsgruppen (Qureshi et al., 1999, Tan et al., 2016) oder in adjustierten Ergebnissen, welche eine Verzerrung in Richtung einer Unterschätzung der HS-Therapie anzeigen (DuBose et al., 2010, Qureshi et al., 1999, Roquilly et al., 2016).

Es wurde eine Metaanalyse mit dem Endpunkt neurologisches Langzeitoutcome erstellt und kein Unterschied zwischen den Therapiegruppen festgestellt. Die TSA hat gezeigt, dass ausreichend Daten vorliegen, um mit einer statistischen Power von 80 % eine relative Risikoreduktion von -20 % auszuschließen. Verglichen mit Mortalität ist ein günstiges Rehabilitationsergebnis in der untersuchten Patientenpopulation häufiger zu erwarten. Dadurch sind kleinere Fallzahlen ausreichend, um eine bestimmte relative Risikoreduktion zu bestätigen oder zu verwerfen. Eine relative Risikoreduktion von -10 % konnte durch die analysierten Daten jedoch nicht ausgeschlossen werden. Analog zur Metaanalyse mit dem Endpunkt Mortalität ist auch hier anzumerken, dass die Studie

von Bulger et al. (2010) vorzeitig aufgrund von Futility-Kriterien beendet wurde. Die Studie geht mit einer statistischen Gewichtung von über 78 % in die Metaanalyse ein. In der RCT wurden Patienten mit arterieller Hypotonie ausgeschlossen und damit die Patientengruppe, die insbesondere von einer HS-Infusion profitieren könnte.

Vorliegende Metaanalyse ist die erste, die HS im Vergleich zu einer konventionellen Volumentherapie bei Patienten mit schwerem SHT untersucht. Hierfür analysierte Studien wurden teilweise in zwei früheren Metaanalysen mit den Endpunkten Mortalität und neurologisches Outcome eingeschlossen (Berger-Pelletier et al., 2016, Bunn et al., 2004). Beide Metaanalysen hatten abweichende Fragestellungen und Einschlusskriterien, sodass die Ergebnisse nur eingeschränkt auf vorliegende Arbeit übertragbar sind. In der Arbeit von Berger-Pelletier et al. (2016) wurde jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen festgestellt. Probleme bei der Beurteilung der Metaanalyse ergeben sich zum einen dadurch, dass hypertone Therapielösungen mit Kolloiden eingeschlossen wurden und somit nicht auf reine Kristalloide übertragbar sind. Zum anderen bestand die Vergleichsgruppe neben isotonen Kristalloiden auch aus Mannitol, wodurch in der Metaanalyse Studien mit zwei grundsätzlich verschiedenen Anwendungsgebieten zusammengefasst wurden. Zwei Studien, die einen Großteil der verfügbaren Evidenz ausmachen, wurden von Vassar und Kollegen an hypotonen Traumapatienten durchgeführt (Vassar et al., 1993a, Vassar et al., 1993b). Die Ergebnisse der Studien wurden für eine Subgruppe von SHT-Patienten gesondert berichtet. Die Daten wurden in der Metaanalyse von Berger-Pelletier et al. (2016) nicht berücksichtigt. Für die Analyse von neurologischem Outcome wurden lediglich zwei Studien verwendet (Bulger et al., 2010, Morrison et al., 2011), relevante Daten von weiteren eingeschlossenen Studien (Cooper et al., 2004, Cottenceau et al., 2011, Ichai et al., 2009, Vialet et al., 2003) wurden nicht extrahiert. In einem Cochrane Review (Bunn et al., 2004) wird für Traumapatienten ebenfalls eine nicht signifikante Tendenz zu einer geringeren Mortalität durch HS beschrieben. In der Analyse von neurologischem Outcome ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen. Im Gegensatz zu vorliegender Arbeit wird in der Metaanalysen von Bunn et al. (2004) keine Unterteilung nach den zwei untersuchten Indikationen Prävention erhöhten ICPs bei SHT und Blutdrucksteigerung bei hämorrhagischem Schock getroffen. Dadurch ergeben sich Probleme mit der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf eine der beiden klinischen Situationen. Seit der letzten Aktualisierung des Reviews wurden von Bulger und Kollegen die zwei bisher größten RCTs zur präklinischen HS-Infusion bei SHT-Patienten

(Bulger et al., 2010) und hypotonen Traumapatienten (Bulger et al., 2011a) veröffentlicht, die in der Metaanalyse noch keine Berücksichtigung fanden.

Unter den sekundären Endpunkten wurden erstmals in einer Metaanalyse jeweils die Häufigkeit und Dauer einer Beatmungs- und Katecholamintherapie untersucht. Dabei hat sich eine um etwa einen Tag kürzere Katecholamintherapie für die HS-Therapiegruppe gezeigt. Für die Analyse wurde lediglich eine Studie identifiziert, deren Patienten sowohl einen hämorrhagischen Schock als auch Hinweise auf ein schweres SHT hatten (Cooper et al., 2004). Speziell diese Patientengruppe könnte von einer präklinischen HS-Infusion durch synergistische Effekte auf die zerebrale Perfusion durch hämodynamische Stabilisierung einerseits und Prävention von ICP-Erhöhungen andererseits profitieren. Eine Analyse des systolischen Blutdrucks zeigte keine Unterschiede; bis zum Eintreffen in der Notaufnahme konnte in beiden Therapiegruppen ein ausreichender Blutdruck erreicht werden. Das Auftreten einer systolischen Dysfunktion ist jedoch häufig nach einem SHT (Prathey et al., 2014) und führt zu vermindertem CPP und zerebralem Blutfluss mit der Folge von sekundären zerebralen Schäden (Meng et al., 2015). Die frühe arterielle Hypotonie nach einem SHT ist mit schlechtem Outcome assoziiert (Butcher et al., 2007, Zafar et al., 2011). Hier könnte durch eine effektive Steigerung des Herzzeitvolumens (Tsaousi et al., 2018) ein potentieller Vorteil durch eine HS-Therapie erreicht werden. Als Erklärung für ein gesteigertes Herzzeitvolumen durch HS können zwei Wirkmechanismen angeführt werden. Erstens führt die osmotisch bedingte Wasserverschiebung von intra- nach extrazellulär zu einer intravaskulären Volumenzunahme und so über eine Vorlaststeigerung zu vergrößertem Herzzeitvolumen (Diringer, 2013, Forsyth et al., 2008). Und zweitens hat eine direkte Wirkung am Herzen eine Verringerung eines Ödems in Herzmuskelzellen und eine Verbesserung der Kalziumaufnahme mit Wiederherstellung des Membranpotentials zur Folge (Oliveira et al., 2002, Strandvik, 2009). Die Beatmungsdauer war in vorliegender Metaanalyse nicht signifikant unterschiedlich. Eine Analyse des benötigten Infusionsvolumens in den ersten 24 h zeigte, dass in der HS-Gruppe bis zu 1 L weniger Infusionsvolumen benötigt wurde. Dieser theoretische Vorteil für die Beatmungssituation zeigte jedoch keinen Effekt auf die Beatmungsdauer.

Für vorliegende Arbeit wurden erstmals Metaanalysen der Zeit pro Tag mit ICP-Erhöhungen oder CPP-Erniedrigungen erstellt. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Therapiegruppen. Die beiden für diese Analysen identifizierten Studien (Bulger et

al., 2010, Cooper et al., 2004) wurden grundsätzlich als qualitativ hochwertig bewertet. Invasives ICP-Monitoring wurde in den Studien jedoch unregelmäßig und selten durchgeführt, wodurch hier eine intransparente Selektion von Patienten abgebildet wurde. Es ist somit nicht ausreichend untersucht, ob ein präklinischer Bolus tatsächlich präventiv gegen ICP-Erhöhungen wirksam sein könnte. Denkbar wäre auch, dass die dadurch erzeugte Hypernatriämie die Effektivität eines späteren Bolus vermindert. Darüber hinaus ist in der präklinischen Phase durch eine bedarfsunabhängig schnelle Infusion von isotonen oder nahezu isotonen Kristalloiden eine schnelle Abnahme der beabsichtigten Hypertonizität durch Dilution denkbar. So wurde in der HS-Gruppe zwar ein bis zu 1 L geringerer Volumenbedarf für die ersten 24 h festgestellt, während des Transports durch die Rettungsdienste in ein Krankenhaus waren die Infusionsvolumina jedoch nicht unterschiedlich.

Für die Metaanalyse, in der HS gegenüber einer konventionellen Volumentherapie bei einem schweren SHT verglichen wurde, wurden vor allem randomisierte Studien identifiziert, die eine einmalige, präklinische HS-Bolusinfusion untersuchten. Es findet sich keine belastbare Evidenz, dass eine präklinische Infusion von HS gegenüber einer konventionellen Volumentherapie einen Vorteil mit sich bringt. Die Fallzahlen der eingeschlossenen Studien sind zu gering, um einen Vorteil auf Mortalität oder neurologisches Outcome zu belegen oder zu widerlegen. Eine weitere RCT mit ausreichender Fallzahl wäre erforderlich, um eindeutige Schlussfolgerungen zu ziehen. Die Patientengruppe mit schwerem SHT und begleitender arterieller Hypotonie könnte insbesondere von einer HS-Infusion profitieren. In dieser Patientengruppe wurde der Effekt einer HS-Infusion nicht ausreichend untersucht.

4.3 Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks

Ziel dieser Metaanalyse war es, zu untersuchen, ob die Infusion von HS bei Patienten mit traumatisch hämorrhagischen Schock gegenüber einer konventionellen Volumentherapie überlegen ist. Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurden Metaanalysen mit den Endpunkten Langzeit-Mortalität und 24-Stunden-Mortalität sowie klinischen und physiologischen Parametern erstellt. Die Kontrollgruppe bestand aus Patienten, die eine konventionelle Volumentherapie mit isotonen oder nahezu isotonen Kristalloiden oder keine Kontrolltherapie erhalten haben. Der Großteil der in den Metaanalysen ein-

geschlossenen randomisierten Studien untersuchte eine einmalige, präklinische Bolusinfusion bei Patienten mit arterieller Hypotonie nach einem Trauma. Es findet sich keine ausreichende Evidenz, um einen Vorteil einer präklinischen HS-Infusion bei einem traumatisch hämorrhagischen Schock zu belegen. In der Metaanalyse randomisierter Studien wurde kein statistisch signifikanter Unterschied in der Mortalität zu den untersuchten Zeitpunkten gefunden. Potentielle Vorteile für die HS-Gruppen zeigten sich in einem höheren systolischen Blutdruck bei Krankenhausaufnahme, einer kürzeren Dauer der kardiovaskulären Unterstützung, geringerem Bedarf von Infusionsvolumen und Bluttransfusionen sowie, unter Einbeziehung einer NCT, eine signifikant niedrigere Inzidenz von Multiorganversagen.

Für vorliegende Arbeit wurde in einer Metaanalyse randomisierter Studien der Endpunkt Mortalität zum Ende des Studien-Follow-up und nach 24 h untersucht. Es wurde kein Unterschied zwischen den Therapiegruppen festgestellt. In einer TSA wurde die erforderliche Stichprobengröße berechnet, um mit festgelegten Irrtumswahrscheinlichkeiten für die Fehler 1. und 2. Art eine relative Risikoreduktion von 20 % durch HS für die analysierten Zeitpunkte zu bestätigen oder zu widerlegen. In der TSA wurde die Futility Boundary unterschritten, wodurch auch vor Erreichen der erforderlichen Stichprobengröße gezeigt werden konnte, dass eine relative Risikoreduktion von 20 % auf die Langzeitmortalität unwahrscheinlich ist. Die bisher analysierten Fallzahlen reichen jedoch nicht aus, um eine relative Risikoreduktion von 10 % in der Langzeitmortalität oder von 20 % in der 24 h-Mortalität durch eine HS-Therapie in dieser Patientengruppe auszuschließen. Die Zeitpunkte, zu denen Mortalität untersucht wurde, bilden dabei unterschiedliche Todesursachen ab. Während Todesfälle in den ersten 24 h vor allem durch schwere Blutungen verursacht werden und mit Massentransfusionen einhergehen, schließt die Metaanalyse über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum auch Todesfälle durch Begleitverletzungen (v.a. SHT) und Komplikationen wie Organversagen, Infektionen und Sepsis mit ein (Lefering et al., 2012). Die Studie mit der größten Gewichtung in den Metaanalysen wurde aufgrund von Futility-Kriterien und potentieller Sicherheitsbedenken vorzeitig beendet (Bulger et al., 2011a). In der RCT ist in der Subgruppe, die keine Bluttransfusionen erhalten haben, eine etwa zweifach erhöhte Mortalität in der HS-Gruppe aufgetreten. Dafür lassen sich zwei verschiedene Erklärungen finden. Zum einen könnte die höhere Mortalität durch einen tatsächlich schädlichen Einfluss durch die Therapie verursacht sein. Eine stärkere Hämorrhagie in der HS-Gruppe durch höheren Blutdruck und Dilution von Gerinnungsfaktoren sowie die ver-

spätete Diagnose und Therapie eines Schocks wären dabei als Mechanismen denkbar. Zum anderen lässt sich die höhere Mortalität auch durch ein statistisches Phänomen erklären, da diese Subgruppen erst nach Randomisierung entstanden sind. Die Kreislaufstabilisierung durch HS könnte bewirkt haben, dass Patienten keine Bluttransfusion benötigten und somit trotz tendenziell schwereren Verletzungen in der Subgruppe ohne Bluttransfusionen ausgewertet wurden. Diese These wird dadurch gestützt, dass die HS-Subgruppe anteilig größer war als die Kontroll-Subgruppe. Auch zeigt vorliegende Metaanalyse einen bis zu 1 L geringeren intraoperativen Bluttransfusionsbedarf für Patienten, die präklinisch oder in der Notaufnahme HS erhalten haben. Bei der Interpretation der Metaanalysen mit dem Endpunkt Mortalität ist zu beachten, dass unter allen analysierten Patienten mit einer arteriellen Hypotonie nach einem Trauma tatsächlich nur ein geringer Anteil von Patienten mit besonders starken Blutverlusten von einer HS-Infusion profitieren könnte. In der Studie von Duchesne et al. (2012) wurden nur Patienten mit Massentransfusionen mit mindestens 10 transfundierten EKs eingeschlossen. Sie zeigt, ebenso wie die Subgruppe mit mindestens 10 transfundierten EKs in der Studie von Bulger et al. (2011a), Vorteile durch eine HS-Therapie. Dementsprechend war auch in zwei Studien von Vassar et al. für besonders schwer verletzte Patienten mit einer durch die TRISS-Methode prognostizierten Überlebenswahrscheinlichkeit von $\leq 25\%$ das jeweils beobachtete Überleben deutlich höher (Vassar et al., 1993a, Vassar et al., 1993b). Unklar bleibt letztlich auch, inwiefern die Ergebnisse der größtenteils im angloamerikanischen Raum durchgeführten Studien auf ein notarztgestütztes Rettungsdienstsystem, wie es in Deutschland praktiziert wird, übertragbar sind.

Eine effektive Wiederherstellung der Kreislauffunktionen lässt sich auch durch Kolloide wie z. B. HES-Lösungen erreichen, wie dies in der Small-Volume-Resuscitation angewandt wurde. Diese sind jedoch präklinisch aktuell beschränkt oder nicht verfügbar. Dabei ist der Therapieeffekt von HS im Vergleich gegen Kolloide bei einem traumatisch hämorrhagischen Schock nicht hinreichend untersucht. Aufgrund eines erhöhten Risikos für Nierendysfunktionen bei Sepsispatienten (Schortgen et al., 2001, Brunkhorst et al., 2008, Perner et al., 2012, Myburgh et al., 2012) wurden Anwendungsbeschränkungen für HES ausgesprochen (European Medicines Agency, 2013, Food and Drug Administration, 2013, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 2013). Die Kolloide Dextran und Gelatine werden in Deutschland aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils nicht zur Volumentherapie in der Präklinik empfohlen (Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie, 2016). Ziel vorliegender Metaanalyse war es deshalb, den Effekt

einer reinen hypertonen Kristalloidlösung zu untersuchen und der Zusatz von Kolloiden war deshalb ein Ausschlusskriterium. Jedoch ist anzumerken, dass der präklinische Einsatz von HES zur Volumentherapie von hypotonen Traumapatienten bisher unzureichend untersucht ist. Klinische Studien, in denen negative Effekte auf die Nierenfunktion durch HES aufgetreten sind, wurden vor allem an Sepsispatienten durchgeführt (Schortgen et al., 2001, Brunkhorst et al., 2008, Perner et al., 2012, Myburgh et al., 2012). Im Gegensatz dazu kann unmittelbar nach einem Trauma eine intakte Endothelbarriere mit erhaltener Glykokalix vermutet werden. Der größere und länger andauernde Volumeneffekt von HES, insbesondere Formulierungen der dritten Generation mit geringem Molekulargewicht und niedrigem Substitutionsgrad, könnte bei einer intakten Endothelbarriere weniger gefährlich oder vorteilhaft sein (Rehm, 2013). In fünf eingeschlossenen RCTs der Metaanalysen zum hämorrhagischen Schock wurden neben HS auch Studienarme mit Kolloiden analysiert. Dabei wurden ausschließlich Dextrane untersucht. Die Studien zeigten keine Unterschiede in der Mortalität zwischen HS-Lösungen mit und ohne Dextrane (Bulger et al., 2011a, Vassar et al., 1990, Younes et al., 1992) oder eine geringe Unterlegenheit der Dextrane (Vassar et al., 1993a, Vassar et al., 1993b).

Vorliegende Metaanalyse ist die erste, die den Effekt von HS bei einem traumatisch hämorrhagischen Schock auf die Mortalität nach 24 Stunden untersucht. Der Endpunkt Langzeitmortalität wurde in drei früheren Metaanalysen untersucht. Das Ergebnis vorliegender Metaanalyse zur Mortalität am Ende des Studien-Follow-up ist weitgehend konsistent mit den Ergebnissen von Wang et al. (2014) und Blanchard et al. (2017). Für unsere Metaanalyse wurden dabei RCTs identifiziert (Ghafari et al., 2008, Han et al., 2015, Wang et al., 2010), die bisher in keiner anderen Metaanalyse berücksichtigt wurden. In die Metaanalyse von Bunn et al. (2004) wurden RCTs mit Traumapatienten eingeschlossen. Die gemeinsame Analyse der Effekte von HS auf Patienten mit hämorrhagischen Schock und SHT bringt die Probleme mit sich, dass klinisch heterogene Studien ausgewertet wurden und die Übertragbarkeit auf die beiden verschiedenen Indikationen eingeschränkt ist. In der Metaanalyse wurde kein signifikanter Therapieunterschied festgestellt.

Für die Metaanalysen mit den Endpunkten Inzidenz und Dauer einer maschinellen Beatmung bzw. Katecholamintherapie wurden in den analysierten Studien kaum Daten berichtet. Nur eine RCT (Cooper et al., 2004) berichtete die Dauer einer Katecholamin-

therapie und fand eine signifikant kürzere Dauer für die mit HS therapierten Patienten. Das Ergebnis dieser Metaanalyse entspricht dem der entsprechenden Metaanalyse zum SHT. Da die Patienten in der Studie sowohl Zeichen eines schweren SHT als auch eine arterielle Hypotonie hatten, wurde die Studie in beiden Vergleichen dieser Arbeit eingeschlossen. Die Ergebnisse von Metaanalysen sekundärer Endpunkte lassen jedoch Vorteile für die Beatmungssituation erkennen. So wurden für die ersten 24 Stunden in den HS-Gruppen um 0,5 bis 1,7 L weniger Infusionsvolumen und eine um 0,7 bis 2 L geringere Volumenbilanz festgestellt. Der Bedarf an Bluttransfusionen intraoperativ oder während der Stabilisierungsphase war in den HS-Gruppen um 0,4 bis 1,1 L geringer. Bei der Kreislaufstabilisierung in einer Notaufnahme wurde etwa 1 L weniger Infusionsvolumen für Patienten der HS-Gruppen benötigt. Demgegenüber bestand bei der präklinischen Kreislaufstabilisierung kein Unterschied im Infusionsvolumen. Ursächlich für diese Diskrepanz könnte sein, dass präklinisch im Allgemeinen mutmaßlich eher bedarfsunabhängig eine hohe Infusionsgeschwindigkeit gewählt wird, während innerklinisch eher eine bedarfsgerechte Volumentherapie appliziert werden kann.

Bei Krankenhausaufnahme (bzw. 30–60 min nach der Infusion) zeigten sich in den HS-Gruppen, ebenso wie in der Metaanalyse von Wang et al. (2014), etwa 6 mmHg höhere systolische Blutdruckwerte. Diese rasche Verbesserung der Makrohämodynamik bedeutet potentielle Vorteile für Patienten im Schock. Diese potentiellen Vorteile zeigten in den hier analysierten Daten keine Auswirkung auf das Überleben der Patienten. Bei Traumapatienten mit schweren Blutungen wird empfohlen, einen systolischen Zielblutdruck von 80–90 mmHg aufrecht zu erhalten (Rossaint et al., 2016). Dieses Konzept der permissiven Hypotonie bietet gegenüber einem normotonen Zielblutdruck die Vorteile, dass bei noch ausreichend hohem Blutdruck, der Blutverlust durch aktive Blutungen und die geringere Dilution von Gerinnungsfaktoren verringert werden kann. Unklar ist jedoch, ob dafür ein niedrigerer Blutdruck ausreichend wäre (Li et al., 2011, Li et al., 2013).

Vorliegende Arbeit ist die erste Metaanalyse, in der Effekte einer HS-Infusion auf Parameter der Mikroperfusion untersucht wurden. Es wurden in jeweils drei untersuchten Zeitintervallen keine Unterschiede auf Laktat, pH oder Basenüberschuss festgestellt. Der Laktatwert wurde als Main Outcome analysiert, da er mit der Prognose korreliert und ein geeigneter Parameter ist um das Ausmaß des Schocks auf zellulärer Ebene zu quantifizieren (Mikhail, 1999). Trotz ihrer diagnostischen und prognostischen Bedeu-

tung für die Beurteilung eines Schocks (Cеровic et al., 2003, Kaplan and Kellum, 2004, Sinert et al., 2006) waren diese Parameter nur unvollständig in der analysierten Literatur verfügbar. Die durch den hämorrhagischen Schock bedingte Mikrozirkulationsstörung wird dabei als Hauptursache für das Auftreten von Folgeschäden angesehen (Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie, 2016). Letztendlich bleibt bei einer Analyse von Blutgasparametern unklar, ob eine stärker ausgeprägte metabolische Azidose in einer der Gruppen tatsächlich Ausdruck einer stärkeren Ausprägung eines Schocks oder aber einer verbesserten Reperfusion von zuvor minderperfundiertem Gewebe ist (Kreimeier and Messmer, 2002).

Obwohl Multiorganversagen häufig infolge eines Traumas mit hämorrhagischem Schock auftreten und Verlauf und Prognose entscheidend beeinflussen (Halbgebauer et al., 2018), wurden diese nur selten berichtet. Bei Einbeziehung von Daten einer NCT (Duchesne et al., 2012) traten signifikant weniger Multiorganversagen in den HS-Gruppen auf. In überwiegend tierexperimentellen Studien und Zellversuchen wurde mehrfach eine günstige Beeinflussung der Immunantwort durch HS beschrieben. Die Wiederherstellung einer posttraumatisch supprimierten T-Zellfunktion und die verminderte Aktivierung von neutrophilen Granulozyten und Endothelzellen könnten die Risiken für Infektionen, Sepsis, Multiorganversagen und Lungenschädigungen vermindern (Coimbra et al., 1997, Coimbra et al., 1996, Deitch et al., 2003, Inoue et al., 2008, Inoue et al., 2011, Junger et al., 2012, Loomis et al., 2003). Klinische Studien liefern hierzu jedoch keine konsistenten Ergebnisse (Bulger et al., 2011b, Kølsen-Petersen et al., 2004a, Kølsen-Petersen et al., 2004b).

Es findet sich derzeit keine ausreichende Evidenz, die einen Vorteil einer HS-Infusion auf das Überleben von Patienten in einem traumatisch hämorrhagischen Schock belegt oder widerlegt. In Analysen klinischer und physiologischer Parameter zeigten sich theoretische Vorteile in Form eines höheren Blutdrucks, verminderten Infusions-, Transfusions- und Katecholaminbedarfs sowie einer geringeren Inzidenz von Multiorganversagen. Weitere groß angelegte RCTs sind erforderlich, um die Effekte einer HS-Infusion im traumatisch hämorrhagischen Schock zu untersuchen und einen Einfluss der theoretischen Vorteile auf patientenrelevante Endpunkte zu verifizieren.

4.4 Hypertonic Saline versus andere Kontrolltherapien

Als Einschlusskriterien der systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse war HS als experimentelle Therapie und ein SHT oder ein traumatisch hämorrhagischer Schock als Diagnose der Patienten definiert; die Kontrolltherapien waren nicht festgelegt. Deshalb wurden kontrollierte Studien identifiziert, deren untersuchte Vergleiche von vornherein nicht abzusehen waren. Die Ergebnisse sind deskriptiv präsentiert.

Die Konzentrationen der analysierten hypertonen Kochsalzlösungen lagen im Bereich von 3 % bis 30 %, daneben wurden hypertone balancierte Lösungen mit Laktat oder Acetat untersucht. Ein direkter Vergleich verschiedener hypertoner Lösungen zueinander wurde jedoch nur selten angestellt und die analysierte Literatur lässt keine Bewertung hinsichtlich der Überlegenheit einer bestimmten Infusionslösung zu. In zwei mehrarmigen RCTs zur Kreislaufstabilisierung bei einem traumatisch hämorrhagischen Schock war 250 mL einer 3 % NaCl- demselben Volumen einer 7,5 % NaCl-Lösung überlegen (Han et al., 2015) bzw. 500 mL einer 4,5 % NaCl-Lösung war denselben Volumina von Lösungen mit Konzentrationen von 3 %, 6 % und 7,5 % überlegen (Wang et al., 2010). Dabei sind in der Studie von Han et al. (2015) in der 7,5 % HS-Gruppe häufiger Komplikationen aufgetreten (Tachykardien, transiente Hypotonien), die sich durch eine Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit zurückbildeten, und die Studie von Wang et al. (2010) könnte eine zu geringe Fallzahl für einen fünfarmigen Vergleich rekrutiert haben. In der gesamten analysierten Literatur wurden HS-Lösungen bis zu einer Konzentration von 7,5 % sicher über periphere Venenverweilkanülen appliziert. Die in der Präklinik am häufigsten untersuchte HS-Lösung war 7,5 % HS, da sich die Konzentration zuvor im Tiermodell gegenüber anderen Konzentrationen als überlegen gezeigt hatte (Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie, 2016, Rocha e Silva et al., 1990). Obwohl bezüglich der osmolaren Dosierung in den Selektionskriterien für die Metaanalyse keine Einschränkungen gemacht wurden, verwendeten im Vergleich von HS vs. Mannitol mit einer Ausnahme (Violet et al., 2003) alle RCTs äquiosmolare Dosierungen der Lösungen. Bei einem Reflexionskoeffizient über der Blut-Hirn-Schranke von 1,0 für NaCl und 0,9 für Mannitol könnte der äquiosmolare Dosierungsansatz einen theoretischen Vorteil in der ICP-Senkung für HS bedeuten (Fenstermacher and Johnson, 1966).

Ebenfalls unzureichend untersucht sind balancierte HS-Lösungen mit der Addition von Laktat oder anderen kleinmolekularen Anionen. Vorteilhaft könnte einerseits die grö-

ßere Übereinstimmung der Lösungen zur physiologischen Zusammensetzung der Serumelektrolyte sein, so wie auch beim Volumenersatz mit isotonen Kristalloiden (Hofmann-Kiefer et al., 2012). Neben der besseren Übereinstimmung der Lösungen zur physiologischen Zusammensetzung der Serumelektrolyte könnte die Addition von Laktat einen zusätzlichen Volumeneffekt bewirken. Um die Elektroneutralität aufrechtzuerhalten folgt der Metabolisierung von Laktat ein Ausströmen von intrazellulärem Chlorid, begleitet von der Konvektion intrazellulären Wassers (Ichai et al., 2009). Andererseits wird ein positiver Effekt durch Laktat als Energiesubstrat beim SHT diskutiert (Bisri et al., 2016).

Eine RCT verglich eine hypertone Kochsalzlösung mit einer hypertonen Natriumbikarbonat-Lösung und fand keinen statistisch signifikanten Unterschied in der ICP-senkenden Wirkung (Bourdeaux and Brown, 2011), ebenso wie eine Metaanalyse, die diese Studie als einzige RCT identifizierte (Zeiler et al., 2016).

Für die Therapie des SHT wurden Studien mit verschiedenen Therapiestrategien identifiziert. Die häufigsten Therapiestrategien waren der Vergleich jeweils einer Bolusinfusion von HS und Mannitol, der einmalige, präklinische Bolus in prophylaktischer Absicht sowie die kontinuierliche Infusion auf einer Intensivstation mit einem definierten Ziel-Natriumspiegel. In dieser Arbeit hat sich für Patienten mit einem schweren SHT auf einer Intensivstation die Bolusapplikation zur Senkung erhöhten ICPs als das am besten untersuchte Therapiekonzept erwiesen. Letztlich ist derzeit jedoch unklar, ob hier eine kontinuierliche Infusion oder eine Kombination der beiden Konzepte überlegen ist. Auch ein Einfluss der Infusionsgeschwindigkeit ist wahrscheinlich (Jiang et al., 2018), was bisher in klinischen Studien nicht untersucht wurde. In nur einer RCT wurden sowohl die HS-Bolus- als auch die kontinuierliche HS-Infusion im Vergleich zu Mannitol untersucht. Die Fallzahl könnte jedoch zu gering gewesen sein für einen dreiarmligen Vergleich und die Methodik weicht vom üblichen Vorgehen ab, da keine Möglichkeit eines ICP-Monitorings bestand (Hendoui et al., 2013). Zwei retrospektive Untersuchungen, in denen die HS-Bolus- mit der kontinuierlichen HS-Infusion verglichen wurden, lassen ebenfalls keine eindeutigen Schlüsse zu (Maguigan et al., 2017, Taylor et al., 2011). Es wurde postuliert, dass eine anhaltende Hypernatriämie das Auftreten von ICP-Erhöhungen verhindere (Maguigan et al., 2017, Qureshi et al., 1999). Andere Autoren vermuten damit verbundene negative Auswirkungen, da durch eine vorbestehende Hypernatriämie bei einer ICP-Episode die sonst effektiv wirksame Bolusinfusion an

Effektivität verliere und nach Ausbildung eines osmotischen Gleichgewichts kein weiterer drucksenkender Effekt zu erwarten sei (Bonaventure et al., 2016, Hinson et al., 2013, Ryu et al., 2013, Wells et al., 2012).

4.5 Adverse Events

In dieser Arbeit wurden erstmals in einer systematischen Übersichtsarbeit unerwünschte Ereignisse in randomisierten und nichtrandomisierten klinischen Studien untersucht. Durch eine uneinheitliche Berichtsform der Daten war eine klassische Metaanalyse nicht möglich. Keine schwerwiegenden Adverse Events wurden auf HS zurückgeführt. Jedoch wurde in einer großen RCT (Bulger et al., 2010) mit Patienten, die nach einem schweren SHT einen präklinische HS-Bolusinfusion erhalten haben, eine nicht signifikant erhöhte Inzidenz von Infektionen, insbesondere Harnwegsinfekte und Bakteriämien, festgestellt. Auch Autoren von drei retrospektiven Untersuchungen beschrieben diese Tendenz (Alharfi et al., 2014, Coritsidis et al., 2015, Larive et al., 2004), während andere Studien keinen Unterschied (Bulger et al., 2011a, DuBose et al., 2010, Froelich et al., 2009, Gonda et al., 2013, Haque et al., 2015, Hendoui et al., 2013, Joseph et al., 2014b, Khanna et al., 2000, Peterson et al., 2000) oder eine niedrigere Inzidenz beschrieben (Duchesne et al., 2012, Simma et al., 1998). In der analysierten Literatur hat sich kein Hinweis auf durch eine Hypernatriämie hervorgerufene neurologische Komplikationen, insbesondere der zentralen pontinen Myelinolyse, ergeben. Es wurden keine aus einer Hypernatriämie oder Hypokaliämie resultierenden Komplikationen beschrieben. Transiente Sinustachykardien und arterielle Hypotonien traten in einer Studie bei der Infusion von 7,5 % NaCl auf und konnten durch eine Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit terminiert werden. Jedoch wurde in einer retrospektiven nicht-kontrollierten Studie an pädiatrischen Intensivpatienten festgestellt, dass die kontinuierliche HS-Infusion mit einer Ziel-Hypernatriämie über 170 mmol/L (und parallel auch Hyperchlorämie) über mehr als 3 Tage mit akutem Nierenversagen, ARDS, Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie assoziiert ist (Gonda et al., 2013).

Demgegenüber bringen auch die untersuchten Kontrolltherapien und alternative Infusionslösungen unerwünschte Wirkungen mit sich. Die Therapie mit Mannitol ist ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von akutem Nierenversagen. Die Inzidenz wird in verschiedenen Anwendungsbereichen mit 6,5 % bis 20,3 % angegeben (Kim et al., 2014, Fang et al., 2010, Gondim Fde et al., 2005, Lin et al., 2015). Die wiederholte Applikation von Mannitol kann über die traumatisch geschädigte Blut-Hirn-Schranke zu

Akkumulation im Hirngewebe und zur Verstärkung eines zerebralen Ödems führen (Kaufmann and Cardoso, 1992). Über die diuretische Wirkung können Hypovolämie und konsekutiv arterielle Hypotonie und Abnahme des CPP auftreten (Chesnut et al., 1998). Fallberichte beschreiben das Auftreten von ventrikulären Tachykardien und Asystolien durch eine mit der Mannitoltherapie assoziierten Hyperkaliämie (Seto et al., 2000, Hirota et al., 2005, Flynn, 2007). Hohe Infusionsvolumina isotoner oder nahezu isotoner Kristalloide, welche durch den geringeren Volumeneffekt verglichen mit hypertonen Lösungen benötigt werden, sind mit Lungenödemen, Pneumonien, Sepsis, Organversagen, verringerter Blutgerinnung und erhöhter Mortalität assoziiert (Boyd et al., 2011, Brandstrup et al., 2003, Hussmann et al., 2011, Jacob et al., 2009). HES-Lösungen stellen eine effiziente Möglichkeit zur Kreislaufstabilisierung dar, werden jedoch aufgrund von Nierenfunktionsstörungen bei Sepsispatienten derzeit kritisch bewertet (Schortgen et al., 2001, Brunkhorst et al., 2008, Perner et al., 2012, Myburgh et al., 2012) und sind daher nur eingeschränkt als Alternative zur präklinischen Kreislaufstabilisierung verfügbar (Rehm, 2013).

Generell ist jedoch bei der Betrachtung von Adverse Events in nichtrandomisierten Studien zu beachten, dass eine gleichmäßige Verteilung der Gruppen unwahrscheinlich ist. Da HS in den meisten der untersuchten Situationen keine Standardtherapie darstellt, ist eine Häufung von schwereren Verletzungen in den HS-Gruppen zu erwarten. Adäquate Methoden der Adjustierung für Störfaktoren wurden hier nur selten durchgeführt.

4.6 Nichtrandomisierte Studien

Für vorliegende Arbeit waren alle klinischen Studien für den Einschluss geeignet. Es wurden RCTs, NCTs und nichtkontrollierte Studien analysiert. Dabei wurden für kontrollierte klinische Studien (RCTs und NCTs) quantitative Metaanalysen erstellt. Nichtkontrollierte Studien eignen sich in aller Regel nicht zur quantitativen Bewertung eines Therapieeffekts (Sterne et al., 2019); aus ihnen wurden deshalb lediglich unerwünschte Wirkungen extrahiert. Durch die weit gefassten Einschlusskriterien bezüglich des Studiendesigns konnte die gesamte verfügbare Evidenz aus klinischen Studien berücksichtigt werden. Metaanalysen mit Daten aus NCTs sind daher eine nützliche Ergänzung, bringen aber auch Probleme mit sich. So ist in NCTs Bias, vor allem Selektionsbias und Bias durch Confounding, sehr wahrscheinlich und dessen Ausmaß oder auch die Richtung ist nur schwer zu prognostizieren (Reeves et al., 2019). Des Weiteren sind, verglichen mit qualitativ hochwertigen RCTs, die Fallzahlen von einfacher durchzuführenden,

oft retrospektiven Vergleichen mit teilweise routinemäßig erhobenen Daten oft größer, wodurch eine größere Gewichtung von niedrigqualitativen Studien in Metaanalysen entsteht. Insbesondere zwei Gründe wurden festgestellt, die zur Wahl eines nichtrandomisierten Studiendesigns führten. Zum einen hatten nichtrandomisierte Studien teilweise zum Ziel Hypothesen zu generieren. Dazu wurden größtenteils retrospektive Beobachtungsstudien mit bewusst einfach gewählten Methoden mit dem damit verbundenen Risiko für Bias durchgeführt. Zum anderen war bei verschiedenen Fragestellungen teilweise ein nichtrandomisiertes Studiendesign besser geeignet. Dadurch ergaben sich heterogene Studien mit verschiedenen Fragestellungen, was letztlich die interne Validität der jeweiligen Metaanalyse beeinträchtigt.

Die Indikationsstellung für eine Therapie stellt einen Störfaktor im Sinne einer Selektion von mutmaßlich schwereren Krankheitsverläufen dar (Grobbee and Hoes, 1997). Für eine HS-Infusion, die in vielen Krankenhäusern keine Standardtherapie darstellt, und deshalb erst bei einem Nichtansprechen der konventionellen Therapiemaßnahmen verabreicht wird, ist eine noch stärkere Ausprägung dieses Effektes zu erwarten. Denkbare Confounder, die sowohl die Indikationsstellung als auch den Therapieeffekt beeinflussen, sind neben der Schwere des Krankheitsverlaufs unter anderem der Natriumspiegel vor Therapie, der Volumenstatus, eine eingeschränkte Nierenfunktion oder in der Therapie erhöhten ICPs ein nicht erfolgreicher Therapieversuch mit Mannitol.

Methoden der Biasbewertung in NCTs, wie ROBINS-I (Sterne et al., 2016) oder die Newcastle Ottawa Skala (Wells et al., 2017), sind umfangreich und für jeden Endpunkt einzeln durchzuführen. Teilweise ist eine a priori Definition der potentiellen Confounder erforderlich. Die Methoden zielen darauf ab, festzustellen, ob sich einerseits ungleiche Ausgangsgruppen ergeben haben, und, wenn das der Fall war, ob angemessene statistische Methoden angewendet wurden um dafür zu adjustieren. Zudem soll festgestellt werden, ob sich nach Gruppenzuteilung Risiko für Bias ergeben hat, etwa durch Attrition Bias. Wenn eine Adjustierung für Störgrößen vorgenommen wurde, dann konnte das adjustierte Ergebnis häufig nicht für die Metaanalyse verwendet werden, da dafür ungeeignete statistische Darstellungsformen angegeben waren. Es zeigte sich für die analysierte Literatur, dass die Qualität der eingeschlossenen NCTs nicht ausreicht, um Methoden der Biasbewertung sinnvoll anwenden zu können. Für keine der eingeschlossenen NCTs wurde ein Studienprotokoll identifiziert und Gründe für den Ausschluss aus der Studie waren kaum angegeben, wodurch Risiko für selektives Berichten besteht.

Darüber hinaus wurden kaum Informationen über fehlende Daten bzw. Methoden, wie beispielsweise eine Intent-to-treat-Analyse, um mit fehlenden Daten umzugehen, berichtet. Fehlende Daten von Langzeitoutcomes sind nicht zufällig verteilt, da eine höhere Wahrscheinlichkeit für gesunde Patienten besteht, nicht erreichbar zu sein. Überlebende haben die Möglichkeit, die Einwilligung zur Studienteilnahme zu verweigern. Es muss daher für alle eingeschlossenen NCTs von hohem Biasrisiko ausgegangen werden, weshalb die Ergebnisse der Metaanalysen jeweils separat für ausschließlich RCTs und für RCTs und NCTs zusammen beschrieben wurden. Es konnte jedoch für die meisten Ergebnisse eine Aussage aus den Daten der RCTs getroffen werden; die Ergebnisse mit Daten aus NCTs sind ergänzend dargestellt und mit entsprechender Vorsicht zu interpretieren. Insbesondere konnte durch die Analyse von NCTs Evidenz zur Therapie bei Kindern, zu relevanten Adverse Events und zur Wirkung von HS bei mannitolrefraktären Patienten gewonnen werden, was bei einer alleinigen Metaanalyse von RCTs nicht möglich gewesen wäre.

4.7 Limitationen

Trotz der Einhaltung von anerkannten Qualitätsstandards bei der Konzeption und Durchführung einer Metaanalyse, weist unsere Studie zwei grundsätzliche Limitationen auf. Zum Ersten beruhen unsere Daten auf wenigen Studien mit kleinen Fallzahlen. Die jeweils größten Studien in den Vergleichen von HS gegenüber einer konventionellen Volumentherapie beim SHT und traumatisch hämorrhagischen Schock wurden vorzeitig beendet. Dementsprechend ergab die erstellte TSA für 4 von 6 primären Endpunkten, dass die Daten nicht ausreichen, um die Resultate mit der gewünschten statistischen Power von 80 % zu bestätigen. Lediglich in den Vergleichen von HS gegen eine konventionelle Volumentherapie konnte in der Therapie des SHT eine relative Risikoreduktion von -20 % für ein gutes neurologisches Outcome sowie in der Therapie des hämorrhagischen Schocks eine relative Risikoreduktion von 20 % der Langzeitmortalität ausgeschlossen werden. Eine relative Risikoreduktion von 10 % bzw. -10 % kann für keinen der primären Endpunkte ausgeschlossen werden. Zum Zweiten sind die eingeschlossenen Studien teilweise heterogen und weisen qualitative Mängel auf. Insbesondere wurden Biasrisiko, das Fehlen einer Verblindung, variierende Dosierungen und Nachbeobachtungszeiträume und spärliches Berichten von Adverse Events festgestellt. Im Vergleich HS vs. Mannitol wurde keine RCT verblindet durchgeführt, in einer Studie bestand keine Möglichkeit zur ICP-Messung und den Studien kam eine unterschied-

liche Gewichtung durch die teilweise mehrfache Auswertung von Episoden erhöhten ICPs pro Patient zu. Zudem stellten wir teilweise statistische Heterogenität fest, die wir durch unsere vordefinierten Subgruppenanalysen nicht erklären konnten. In der Studie von Vialet et al. (2003) des Vergleichs HS vs. Mannitol waren zu 75 % Patienten mit Polytrauma, wodurch klinische Heterogenität durch hohe Mortalität und schlechtem funktionellem Outcome die Interpretation erschwert. Zwischen randomisierten und nichtrandomisierten Studien wurde klinische Heterogenität beobachtet, insbesondere im Vergleich von HS vs. einer konventionellen Volumentherapie bei einem schweren SHT. Es wurde jedoch methodischen Mängeln der eingeschlossenen Studien in Sensitivitätsanalysen sowie klinischer Heterogenität durch die Wahl eines Random-Effects-Modells Rechnung getragen. Die Ergebnisse aller Metaanalysen wurden jeweils gesondert für ausschließlich RCTs sowie für RCTs und NCTs gemeinsam berichtet. Auch erscheint Bias durch eine fehlende Verblindung durch die Wahl meist objektivierbarer Endpunkte unwahrscheinlich.

Trotz der genannten Limitationen ist vorliegende Arbeit eine umfassende Metaanalyse mit weiträumig gefassten Such- und Einschlusskriterien zur Anwendung hyperosmolarer Lösungen bei einem SHT oder traumatisch hämorrhagischen Schock. Zum ersten Mal in einer Metaanalyse wurden unerwünschte Wirkungen in NCTs analysiert, eine TSA-Analyse erstellt und ein GRADE-Ansatz verwendet, um die Qualität der zugrunde liegenden Evidenz zu beurteilen. Durch ineffiziente Literatursuchen oder Spracheinschränkungen bisheriger Metaanalysen ist vorliegende Arbeit die erste Metaanalyse, in der die Gesamtheit der verfügbaren Studien berücksichtigt wird.

5 Zusammenfassung

Fragestellung

Hypertone Kochsalzlösungen und Mannitol werden in der intensivmedizinischen Therapie des Schädel-Hirn-Traumas verwendet. Die Überlegenheit einer der Substanzen konnte bisher nicht gezeigt werden. Die präklinische Infusion hypertoner Kochsalzlösungen kann bei Patienten mit einem Schädel-Hirn-Trauma zu einer verbesserten zerebralen Perfusion sowie bei Patienten im traumatisch hämorrhagischen Schock zur Wiederherstellung von Kreislauffunktionen und einer suffizienten Organperfusion beitragen. Diese theoretischen Vorteile konnten durch klinische Studien bisher nicht bestätigt werden. Es ist unklar, ob die Infusion hypertoner Kochsalzlösungen derzeitigen Standardtherapien überlegen ist. Um diese Fragestellung zu beantworten, wurden Metaanalysen zu den klinischen Fragestellungen „Hypertone Kochsalzlösungen versus Mannitol bei Schädel-Hirn-Trauma“, „Hypertone Kochsalzlösungen versus konventionelle Volumentherapie bei Schädel-Hirn-Trauma“ und „Hypertone Kochsalzlösungen versus konventionelle Volumentherapie bei traumatisch hämorrhagischem Schock“ durchgeführt.

Methoden

Vorliegende Arbeit zeigt Metaanalysen randomisierter kontrollierter Studien zur Effektivität und Sicherheit hypertoner Kochsalzlösungen versus Mannitol bzw. versus eine konventionelle Volumentherapie in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas oder traumatisch hämorrhagischen Schocks. Das Protokoll für die Literatursuche in den Datenbanken Medline, Embase und Central, die Qualitätsbewertung, die Endpunkte (Mortalität, neurologisches Langzeitoutcome, zerebrale Perfusionsparameter, hämodynamische, klinische, physiologische und laborchemische Parameter) sowie der statistische Auswertepan samt einer Trial Sequential Analysis wurden prospektiv festgelegt und in der PROSPERO-Datenbank publiziert. In Ergänzung dazu wurden die Ergebnisse aller Metaanalysen unter Einschluss nichtrandomisierter kontrollierter Studien berichtet. Zur Analyse unerwünschter Wirkungen wurden zudem nichtkontrollierte Studien hinzugezogen.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 126 Studien an 15 327 Patienten eingeschlossen. Im Vergleich hypertoner Kochsalzlösungen versus Mannitol bestand, trotz einer Tendenz zur Überle-

genheit hypertoner Kochsalzlösungen, kein signifikanter Unterschied in der Mortalität (relatives Risiko [RR], 95 %-Konfidenzintervall 0,69 [0,45; 1,04]; $p = 0,08$). Ebenfalls bestand kein signifikanter Unterschied im neurologischen Outcome (RR 1,28 [0,86; 1,90]; $p = 0,23$). Während 30–60 min nach Therapie kein signifikanter Unterschied im intrakraniellen Druck bestand (Mittelwertsdifferenz [MD], 95 %-Konfidenzintervall -0,19 [-0,54; 0,17]; $p = 0,30$), war der intrakranielle Druck 90–120 min nach Therapie signifikant geringer nach hypertoner Kochsalzlösung verglichen mit Mannitol (-2,31 mmHg [-3,17; -1,50]; $p < 0,00001$). Der zerebrale Perfusionsdruck war nach hypertoner Kochsalzlösung signifikant höher als nach Mannitol-Therapie nach 30–60 min (MD 5,48 [4,84; 6,12]; $p < 0,00001$) und 90–120 min (9,08 [7,54; 10,62]; $p < 0,00001$). In der Rate der Therapieversagen bestand eine nicht signifikante Tendenz zur Überlegenheit von hypertoner Kochsalzlösung (RR 0,71 [0,51; 1,00]; $p = 0,05$). Es bestand kein Unterschied in der Dauer des täglich erhöhten intrakraniellen Drucks zwischen Therapie- und Kontrollgruppe (MD 0,41 [-4,52; 5,34]; $p = 0,87$).

Im Vergleich hypertoner Kochsalzlösungen versus eine konventionelle Volumentherapie in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas bestand kein signifikanter Unterschied in Mortalität (RR 0,90 [0,78; 1,04]; $p = 0,16$) oder neurologischem Outcome (RR 0,97 [0,86; 1,10]; $p = 0,65$). Ebenso war die Dauer der maschinellen Beatmung nicht signifikant unterschiedlich (MD 0,02 [-1,25; -1,29]; $p = 0,98$). Die Katecholamintherapie war in der mit hypertoner Kochsalzlösung therapierten Gruppe signifikant kürzer (MD -1,00 [-1,88; -0,12]; $p = 0,03$). Es bestand kein signifikanter Unterschied im systolischen Blutdruck nach 30–60 min bzw. bei Krankenhausaufnahme nach präklinischer Therapie (MD -2,04 [-6,43; 2,36]; $p = 0,36$).

Im Vergleich hypertoner Kochsalzlösungen versus eine konventionelle Volumentherapie in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks bestanden keine signifikanten Unterschiede in der Langzeitmortalität (RR 0,94 [0,80; 1,11]; $p = 0,47$) oder der 24 h-Mortalität (RR 0,94 [0,75; 1,18]; $p = 0,60$). Die Beatmungsdauer war nicht signifikant unterschiedlich (MD 0,73 [-0,87; -2,33]; $p = 0,37$). Die Katecholamintherapie war in der mit hypertoner Kochsalzlösung therapierten Gruppe signifikant kürzer (MD -1,00 [-1,88; -0,12]; $p = 0,03$). Die Therapie mit hypertonen Kochsalzlösungen führte zu einem signifikant höheren systolischen Blutdruck nach 30–60 min bzw. bei Krankenhausaufnahme nach präklinischer Therapie (MD 6,22 [0,73; 11,71]; $p = 0,03$). Es bestand kein signifikanter Unterschied im Laktatwert bei Krankenhausaufnahme nach präklini-

scher Therapie (MD -0,25 [-1,14; 0,64]; $p = 0,58$) oder in der Inzidenz von Multiorganversagen (RR 0,52 [0,11; 2,51]; $p = 0,41$).

In einer Trial Sequential Analysis zeigte sich für 4 von 6 primären Endpunkten, dass die Daten nicht ausreichen, um die Resultate mit der gewünschten statistischen Power von 80 % zu bestätigen. In den Vergleichen versus eine konventionelle Volumentherapie konnte in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas eine relative Risikoreduktion von -20 % für ein gutes neurologisches Outcome und in der Therapie des hämorrhagischen Schocks eine relative Risikoreduktion von 20 % für Langzeitmortalität mit der statistischen Power von 80 % ausgeschlossen werden.

Kontrollierte Studien zu hypertonen Kochsalzlösungen bei Traumapatienten, die nicht die Einschlusskriterien der Metaanalysen erfüllten, wurden in einer deskriptiven Übersicht dargestellt. Unerwünschte Ereignisse waren selten und gleichmäßig auf die Therapiegruppen verteilt.

Schlussfolgerung

Es gibt Hinweise darauf, dass in der intensivmedizinischen Therapie erhöhten intrakraniellen Drucks durch ein Schädel-Hirn-Trauma hypertone Kochsalzlösungen Mannitol überlegen sein könnten. Ebenso zeigten sich, verglichen mit einer konventionellen Volumentherapie, Vorteile in klinischen und hämodynamischen Parametern durch – vor allem präklinisch applizierte – hypertone Kochsalzlösungen. Für belastbare Aussagen liegen jedoch nicht genügend Daten vor und weitere Studien sind daher notwendig. Vor allem bei der Kombination von Schädel-Hirn-Trauma und hämorrhagischem Schock wären günstige Effekte zu erwarten.

6 Summary

Question

Hypertonic saline and mannitol are used in intensive care therapy of traumatic brain injury. The superiority of one of the substances has not been demonstrated. The prehospital infusion of hypertonic saline solutions can improve cerebral perfusion in patients with traumatic brain injury and restore circulation and organ perfusion in patients in traumatic hemorrhagic shock. These theoretical benefits have not yet been confirmed in clinical studies. It is unclear whether the infusion of hypertonic saline is superior to current standard therapies. To answer this question, meta-analyses were carried out on the clinical questions "hypertonic saline versus mannitol in traumatic brain injury", "hypertonic saline versus conventional volume therapy in traumatic brain injury" and "hypertonic saline versus conventional volume therapy in traumatic hemorrhagic shock".

Methods

This study presents meta-analyses of randomized controlled trials on the effectiveness and safety of hypertonic saline solutions versus mannitol or versus conventional volume therapy in the treatment of traumatic brain injury or traumatic hemorrhagic shock. The protocol for the literature searches in the databases Medline, Embase and Central, the quality assessment, the endpoints (mortality, favorable outcome, brain perfusion parameters, hemodynamic, clinical, physiological and laboratory chemical parameters), and the statistical evaluation plan including a trial sequential analysis were prospectively specified and registered on the PROSPERO database. In addition, the results of all meta-analyses including non-randomized controlled trials were presented. Non-controlled studies were also included for the analysis of adverse effects.

Results

A total of 126 studies with 15,327 patients were eligible for inclusion. In the comparison of hypertonic saline versus mannitol, there was no significant difference in mortality (relative risk [RR], 95 % confidence interval 0.69 [0.45, 1.04]; $p = 0.08$), despite a nonsignificant trend in favor of hypertonic saline. There were also no significant differences in favorable neurological outcome (RR 1.28 [0.86, 1.90]; $p = 0.23$). There was no significant difference in intracranial pressure 30–60 min after treatment (mean difference [MD], 95 % confidence interval -0.19 [-0.54, 0.17]; $p = 0.30$), whereas intracranial

pressure was significantly lower after hypertonic saline compared to mannitol at 90–120 min (-2.31 mmHg [-3.17, -1.50]; $p < 0.00001$). Cerebral perfusion pressure was significantly higher after treatment with hypertonic saline compared with after treatment with mannitol at 30–60 min (MD 5.48 [4.84, 6.12]; $p < 0.00001$) and 90–120 min (9.08 [7.54, 10.62]; $p < 0.00001$). There was a nonsignificant tendency in the incidence of treatment failure toward superiority of hypertonic saline (RR 0.71 [0.51, 1.00]; $p = 0.05$). There was no difference in the duration of daily increased intracranial pressure between the therapy and control group (MD 0.41 [-4.52, 5.34]; $p = 0.87$).

In the comparison of hypertonic saline versus conventional volume therapy in the treatment of traumatic brain injury there was no significant difference in mortality (RR 0.90 [0.78, 1.04]; $p = 0.16$) or favorable neurological outcome (RR 0.97 [0.86, 1.10]; $p = 0.65$). There was also no significant difference in the duration of mechanical ventilation (MD 0.02 [-1.25, -1.29]; $p = 0.98$). Cardiovascular support was significantly shorter in the group treated with hypertonic saline (MD -1.00 [-1.88, -0.12]; $p = 0.03$). There was no significant difference in systolic blood pressure after 30–60 min or at hospital admission after prehospital therapy (MD -2.04 [-6.43, 2.36]; $p = 0.36$).

In the comparison of hypertonic saline versus conventional volume therapy in the treatment of traumatic hemorrhagic shock, there were no significant differences in long-term mortality (RR 0.94 [0.80, 1.11]; $p = 0.47$) or 24 h mortality (RR 0.94 [0.75, 1.18]; $p = 0.60$). The duration of ventilation was not significantly different (MD 0.73 [-0.87, -2.33]; $p = 0.37$). Cardiovascular support was significantly shorter in the group treated with hypertonic saline (MD -1.00 [-1.88, -0.12]; $p = 0.03$). Therapy with hypertonic saline led to significantly higher systolic blood pressure after 30–60 min or at hospital admission after prehospital therapy (MD 6.22 [0.73, 11.71]; $p = 0.03$). There was no significant difference in lactate levels at hospital admission after prehospital therapy (MD -0.25 [-1.14, 0.64]; $p = 0.58$) or in the incidence of multiple organ failure (RR 0.52 [0.11, 2.51]; $p = 0.41$).

A trial sequential analysis revealed for 4 of the 6 primary outcomes that the data was insufficient to confirm the results with a desired statistical power of 80 %. In the comparisons versus conventional volume therapy, a relative risk reduction of -20 % for a favorable neurological outcome in the therapy of traumatic brain injury and a relative risk reduction of 20 % for long-term mortality in the therapy of traumatic hemorrhagic shock could be excluded with a statistical power of 80 %.

Controlled trials on hypertonic saline in trauma patients that were not eligible for inclusion in the meta-analyses were reviewed in a descriptive analysis. Adverse events were uncommon and equally frequent among the treatment groups.

Conclusion

There are indications that hypertonic saline might be superior to mannitol in intensive care therapy of increased intracranial pressure following traumatic brain injury. Also, hypertonic saline, which was mainly administered prehospitally, showed advantages in clinical and hemodynamic parameters compared to conventional volume therapy. However, there is insufficient data to reach definitive conclusions and further studies are warranted. In particular, advantageous effects could be expected for patients suffering from a combination of traumatic brain injury and hemorrhagic shock.

7 Literaturverzeichnis

- ABUBAKER, S., GHAMRAWI, R., LAM, S., AHRENS, C. & GOMES, J. A. 2012. Efficacy and dose-response relationship of 23.4% hypertonic saline administration and intracranial pressure (ICP) in patients with elevated ICP. *Neurocritical Care*, 17, S226.
- ADAMS, H. A., BAUMANN, G., GANSSLEN, A., JANSSENS, U., KNOEFEL, W., KOCH, T., MARX, G., MULLER-WERDAN, U., PAPE, H. C., PRANGE, W., ROESNER, D., STANDL, T., TESKE, W., WERNER, G. & ZANDER, R. 2001. [Definition of shock types]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 36 Suppl 2, S140-3.
- ADAMS, H. A., PIEPENBROCK, S. & HEMPELMANN, G. 1998. [Volume replacement solutions--pharmacology and clinical use]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 33, 2-17.
- AHMAD, M. R. & HANNA 2014. Effect of equiosmolar solutions of hypertonic sodium lactate versus mannitol in craniectomy patients with moderate traumatic brain injury. *Medical Journal of Indonesia*, 23, 30-35.
- ALALI, A. S., FOWLER, R. A., MAINPRIZE, T. G., SCALES, D. C., KISS, A., DE MESTRAL, C., RAY, J. G. & NATHENS, A. B. 2013. Intracranial pressure monitoring in severe traumatic brain injury: results from the American College of Surgeons Trauma Quality Improvement Program. *J Neurotrauma*, 30, 1737-46.
- ALALI, A. S., GOMEZ, D., SATHYA, C., BURD, R. S., MAINPRIZE, T. G., MOULTON, R., FALCONE, R. A., JR., DE MESTRAL, C. & NATHENS, A. 2015. Intracranial pressure monitoring among children with severe traumatic brain injury. *J Neurosurg Pediatr*, 1-10.
- ALHARFI, I. M., CHARYK STEWART, T., AL HELALI, I., DAOUD, H. & FRASER, D. D. 2014. Infection rates, fevers, and associated factors in pediatric severe traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*, 31, 452-458.
- ALI, T., MONKHOUSE, A. & MADDER, H. 2013. A novel hypertonic saline infusion regime for the treatment of intracranial hypertension following traumatic brain injury. *Intensive Care Medicine*, 39, S258.
- AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS. COMMITTEE ON TRAUMA 2012. *Advanced trauma life support: ATLS: student course manual*, American College of Surgeons.
- ANDREWS, P. J. 2013. "All that glitters is not gold...". *Crit Care Med*, 41, 1383-4.
- ANGLE, N., HOYT, D. B., COIMBRA, R., LIU, F., HERDON-REMELIUS, C., LOOMIS, W. & JUNGER, W. G. 1998. Hypertonic saline resuscitation diminishes lung injury by suppressing neutrophil activation after hemorrhagic shock. *Shock*, 9, 164-70.
- ANTONELLI, M. & SANDRONI, C. 2013. Hydroxyethyl starch for intravenous volume replacement: more harm than benefit. *Jama*, 309, 723-4.
- ARUNKUMAR, S., DEVI, B. I., SHUKLA, D. & REDDY, M. 2016. Is intracranial pressure monitoring useful in children with severe traumatic brain injury? *Neurol India*, 64, 958-61.
- ASEHNOUNE, K., LASOCKI, S., SEGUIN, P., GEERAERTS, T., PERRIGAULT, P. F., DAHYOT-FIZELIER, C., PAUGAM BURTZ, C., COOK, F., DEMEURE DIT LATTE, D., CINOTTI, R., MAHE, P. J., FORTUIT, C., PIRRACCHIO, R., FEUILLET, F., SEBILLE, V. & ROQUILLY, A. 2017. Association between continuous hyperosmolar therapy and survival in patients with traumatic brain

- injury - a multicentre prospective cohort study and systematic review. *Crit Care*, 21, 328.
- BADER, M. 2004. MB-Ruler.
- BADRI, S., CHEN, J., BARBER, J., TEMKIN, N. R., DIKMEN, S. S., CHESNUT, R. M., DEEM, S., YANEZ, N. D. & TREGGIARI, M. M. 2012. Mortality and long-term functional outcome associated with intracranial pressure after traumatic brain injury. *Intensive Care Med*, 38, 1800-9.
- BAKER, S. P., O'NEILL, B., HADDON, W., JR. & LONG, W. B. 1974. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma*, 14, 187-96.
- BALESTRERI, M., CZOSNYKA, M., HUTCHINSON, P., STEINER, L. A., HILER, M., SMIELEWSKI, P. & PICKARD, J. D. 2006. Impact of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure on severe disability and mortality after head injury. *Neurocrit Care*, 4, 8-13.
- BERGER-PELLETIER, E., EMOND, M., LAUZIER, F., SHIELDS, J. F. & TURGEON, A. F. 2016. Hypertonic saline in severe traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Canadian Journal of Emergency Medicine*, 18, 112-120.
- BIRMINGHAM, A. R., JANTZER, J. L. & JANCIK, J. T. 2018. Experience with 23.4% sodium chloride for the management of intracranial hypertension in pediatric patients. *Critical Care. Conference: 38th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine, ISICEM*, 22.
- BISRI, T., UTOMO, B. A. & FUADI, I. 2016. Exogenous lactate infusion improved neurocognitive function of patients with mild traumatic brain injury. *Asian J Neurosurg*, 11, 151-9.
- BLANCHARD, I. E., AHMAD, A., TANG, K. L., RONKSLEY, P. E., LORENZETTI, D., LAZARENKO, G., LANG, E. S., DOIG, C. J. & STELFOX, H. T. 2017. The effectiveness of prehospital hypertonic saline for hypotensive trauma patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Emerg Med*, 17, 35.
- BODE, P. J., NIEZEN, R. A., VAN VUGT, A. B. & SCHIPPER, J. 1993. Abdominal ultrasound as a reliable indicator for conclusive laparotomy in blunt abdominal trauma. *J Trauma*, 34, 27-31.
- BOGERT, J. N., HARVIN, J. A. & COTTON, B. A. 2016. Damage Control Resuscitation. *J Intensive Care Med*, 31, 177-86.
- BONAVENTURE, P. L., LAUZIER, F. & TURGEON, A. F. 2016. Managing critically ill patients with severe traumatic brain injury: How should we season the recipe? *Canadian Journal of Anesthesia*, 63, 647-651.
- BOULANGER, B. R., MCLELLAN, B. A., BRENNEMAN, F. D., WHERRETT, L., RIZOLI, S. B., CULHANE, J. & HAMILTON, P. 1996. Emergent abdominal sonography as a screening test in a new diagnostic algorithm for blunt trauma. *J Trauma*, 40, 867-74.
- BOURDEAUX, C. P. & BROWN, J. M. 2011. Randomized controlled trial comparing the effect of 8.4% sodium bicarbonate and 5% sodium chloride on raised intracranial pressure after traumatic brain injury. *Neurocrit Care*, 15, 42-5.
- BOUZAT, P., SALA, N., SUYS, T., ZERLAUTH, J. B., MARQUES-VIDAL, P., FEIHL, F., BLOCH, J., MESSERER, M., LEVIVIER, M., MEULI, R., MAGISTRETTI, P. J. & ODDO, M. 2014. Cerebral metabolic effects of exogenous lactate supplementation on the injured human brain. *Intensive Care Med*, 40, 412-21.

- BOYD, C. R., TOLSON, M. A. & COPES, W. S. 1987. Evaluating trauma care: the TRISS method. Trauma Score and the Injury Severity Score. *J Trauma*, 27, 370-8.
- BOYD, J. H., FORBES, J., NAKADA, T. A., WALLEY, K. R. & RUSSELL, J. A. 2011. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med*, 39, 259-65.
- BRAIN TRAUMA FOUNDATION. 2016. *Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition* [Online]. Available: https://braintrauma.org/uploads/03/12/Guidelines_for_Management_of_Severe_TBI_4th_Edition.pdf [Accessed 21 January 2017].
- BRANDSTRUP, B., TONNESEN, H., BEIER-HOLGERSEN, R., HJORTSO, E., ORDING, H., LINDORFF-LARSEN, K., RASMUSSEN, M. S., LANNG, C., WALLIN, L., IVERSEN, L. H., GRAMKOW, C. S., OKHOLM, M., BLEMMER, T., SVENDSEN, P. E., ROTTENSTEN, H. H., THAGE, B., RIIS, J., JEPPESEN, I. S., TEILUM, D., CHRISTENSEN, A. M., GRAUNGAARD, B. & POTT, F. 2003. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg*, 238, 641-8.
- BRASEL, K. J., BULGER, E., COOK, A. J., MORRISON, L. J., NEWGARD, C. D., TISHERMAN, S. A., KERBY, J. D., COIMBRA, R., HATA, J. S. & HOYT, D. B. 2008. Hypertonic resuscitation: design and implementation of a prehospital intervention trial. *J Am Coll Surg*, 206, 220-32.
- BRENKERT, T. E., ESTRADA, C. M., MCMORROW, S. P. & ABRAMO, T. J. 2013. Intravenous hypertonic saline use in the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*, 29, 71-3.
- BRUNKHORST, F. M., ENGEL, C., BLOOS, F., MEIER-HELLMANN, A., RAGALLER, M., WEILER, N., MOERER, O., GRUENDLING, M., OPPERT, M., GROND, S., OLTHOFF, D., JASCHINSKI, U., JOHN, S., ROSSAINT, R., WELTE, T., SCHAEFER, M., KERN, P., KUHN, E., KIEHNTOFF, M., HARTOG, C., NATANSON, C., LOEFFLER, M. & REINHART, K. 2008. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*, 358, 125-39.
- BRYANT, J., ROCKER, J., ROBINSON, T., BRANAN, T., NORRIS, K. & RAMESH, S. 2013. Evaluation of 23.4% hypertonic saline for the management of elevated intracranial pressure. *Critical Care Medicine*, 1), A113.
- BULGER, E. M., MAY, S., BRASEL, K. J., SCHREIBER, M., KERBY, J. D., TISHERMAN, S. A., NEWGARD, C., SLUTSKY, A., COIMBRA, R., EMERSON, S., MINEI, J. P., BARDARSON, B., KUDENCHUK, P., BAKER, A., CHRISTENSON, J., IDRIS, A., DAVIS, D., FABIAN, T. C., AUFDERHEIDE, T. P., CALLAWAY, C., WILLIAMS, C., BANEK, J., VAILLANCOURT, C., VAN HEEST, R., SOPKO, G., HATA, J. S. & HOYT, D. B. 2010. Out-of-hospital hypertonic resuscitation following severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *JAMA*, 304, 1455-64.
- BULGER, E. M., MAY, S., KERBY, J. D., EMERSON, S., STIELL, I. G., SCHREIBER, M. A., BRASEL, K. J., TISHERMAN, S. A., COIMBRA, R., RIZOLI, S., MINEI, J. P., HATA, J. S., SOPKO, G., EVANS, D. C. & HOYT, D. B. 2011a. Out-of-hospital hypertonic resuscitation after traumatic hypovolemic shock: a randomized, placebo controlled trial. *Ann Surg*, 253, 431-41.

- BULGER, E. M., TOWER, C. M., WARNER, K., GARLAND, T., CUSCHIERI, J., RIZOLI, S., RHIND, S., CHEN, Y. & JUNGER, W. 2011b. Increased neutrophil adenosine a3 receptor expression is associated with hemorrhagic shock and injury severity in trauma patients. *Shock*, 35, 6.
- BULLOCK, L., GREGERSEN, M. & KINNEY, R. 1935. The use of hypertonic sucrose solution intravenously to reduce cerebrospinal fluid pressure without a secondary rise. *American Journal of Physiology--Legacy Content*, 112, 82-96.
- BUNDESINSTITUT FÜR ARZNEIMITTEL UND MEDIZINPRODUKTE. 2013. *Anwendungsbeschränkung für HES (Hydroxyethylstärke-haltige Arzneimittel)* [Online]. Available: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2013/20131118.pdf> [Accessed 16/01/ 2017].
- BUNN, F., ROBERTS, I., TASKER, R. & AKPA, E. 2004. Hypertonic versus near isotonic crystalloid for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*, CD002045.
- BURGESS, S., ABU-LABAN, R. B., SLAVIK, R. S., VU, E. N. & ZED, P. J. 2016. A Systematic Review of Randomized Controlled Trials Comparing Hypertonic Sodium Solutions and Mannitol for Traumatic Brain Injury: Implications for Emergency Department Management. *Annals of Pharmacotherapy*, 50, 291-300.
- BUSEY, K., JOHNSON, D. & FERREIRA, J. 2014. Comparison of weight-based dosing of 23.4% hts versus fixed dosing for ICP reduction in TBI patients. *Critical Care Medicine*, 1), A1616.
- BUTCHER, I., MAAS, A. I., LU, J., MARMAROU, A., MURRAY, G. D., MUSHKUDIANI, N. A., MCHUGH, G. S. & STEYERBERG, E. W. 2007. Prognostic value of admission blood pressure in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma*, 24, 294-302.
- CARTER, C. & HUMAN, T. 2017. Efficacy, Safety, and Timing of 5% Sodium Chloride Compared With 23.4% Sodium Chloride for Osmotic Therapy. *Ann Pharmacother*, 51, 625-629.
- CEROVIC, O., GOLUBOVIC, V., SPEC-MARN, A., KREMZAR, B. & VIDMAR, G. 2003. Relationship between injury severity and lactate levels in severely injured patients. *Intensive Care Med*, 29, 1300-5.
- CHAMPION, H. R., SACCO, W. J., COPES, W. S., GANN, D. S., GENNARELLI, T. A. & FLANAGAN, M. E. 1989. A revision of the Trauma Score. *J Trauma*, 29, 623-9.
- CHAPMAN, S. A., IRWIN, E. D., THUNSELLE, M., RONK, A., REICKS, P., CURRAN, B., RANGARAJAN, K., TAM, H. & BEILMAN, G. J. 2017. Serum sodium response to hypertonic saline infusion therapy in traumatic brain injury. *Journal of Clinical Neuroscience*.
- CHENG, F., XU, M., LIU, H., WANG, W. & WANG, Z. 2018. A Retrospective Study of Intracranial Pressure in Head-Injured Patients Undergoing Decompressive Craniectomy: A Comparison of Hypertonic Saline and Mannitol. *Front Neurol*, 9, 631.
- CHERKAS, D. 2011. Traumatic hemorrhagic shock: advances in fluid management. *Emerg Med Pract*, 13, 1-19; quiz 19-20.
- CHESNUT, R. M., GAUTILLE, T., BLUNT, B. A., KLAUBER, M. R. & MARSHALL, L. F. 1998. Neurogenic hypotension in patients with severe head injuries. *J Trauma*, 44, 958-63.
- CHESNUT, R. M., TEMKIN, N., CARNEY, N., DIKMEN, S., RONDINA, C., VIDETTA, W., PETRONI, G., LUJAN, S., PRIDGEON, J., BARBER, J., MACHAMER, J., CHADDOCK, K., CELIX, J. M., CHERNER, M. &

- HENDRIX, T. 2012. A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *N Engl J Med*, 367, 2471-81.
- CLIFTON, G. L., MILLER, E. R., CHOI, S. C. & LEVIN, H. S. 2002. Fluid thresholds and outcome from severe brain injury. *Crit Care Med*, 30, 739-45.
- COIMBRA, R., HOYT, D. B., JUNGER, W. G., ANGLE, N., WOLF, P., LOOMIS, W. & EVERS, M. F. 1997. Hypertonic saline resuscitation decreases susceptibility to sepsis after hemorrhagic shock. *J Trauma*, 42, 602-6; discussion 606-7.
- COIMBRA, R., JUNGER, W. G., HOYT, D. B., LIU, F. C., LOOMIS, W. H. & EVERS, M. F. 1996. Hypertonic saline resuscitation restores hemorrhage-induced immunosuppression by decreasing prostaglandin E2 and interleukin-4 production. *J Surg Res*, 64, 203-9.
- COLTON, K., YANG, S., HU, P. F., CHEN, H. H., BONDS, B., SCALEA, T. M. & STEIN, D. M. 2014a. Intracranial pressure response after pharmacologic treatment of intracranial hypertension. *J Trauma Acute Care Surg*, 77, 47-53; discussion 53.
- COLTON, K., YANG, S., HU, P. F., CHEN, H. H., STANSBURY, L. G., SCALEA, T. M. & STEIN, D. M. 2014b. Responsiveness to therapy for increased intracranial pressure in traumatic brain injury is associated with neurological outcome. *Injury*, 45, 2084-2088.
- CONTANT, C. F., VALADKA, A. B., GOPINATH, S. P., HANNAY, H. J. & ROBERTSON, C. S. 2001. Adult respiratory distress syndrome: a complication of induced hypertension after severe head injury. *J Neurosurg*, 95, 560-8.
- COOPER, D. J., MYLES, P. S., MCDERMOTT, F. T., MURRAY, L. J., LAIDLAW, J., COOPER, G., TREMAYNE, A. B., BERNARD, S. S. & PONSFORD, J. 2004. Prehospital hypertonic saline resuscitation of patients with hypotension and severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *JAMA*, 291, 1350-7.
- COPENHAGEN TRIAL UNIT 2016. Trial Sequential Analysis Viewer (TSA Viewer). Version 0.9.5.5 Beta ed. Copenhagen, Denmark: Centre for Clinical Intervention Research, Rigshospitalet.
- COPESE, W. S., CHAMPION, H. R., SACCO, W. J., LAWNICK, M. M., KEAST, S. L. & BAIN, L. W. 1988. The Injury Severity Score revisited. *J Trauma*, 28, 69-77.
- CORITSIDIS, G., DIAMOND, N., RAHMAN, A., SOLODNIK, P., LAWRENCE, K., RHAZOUANI, S. & PHALAKORNIKUL, S. 2015. Hypertonic saline infusion in traumatic brain injury increases the incidence of pulmonary infection. *Journal of Clinical Neuroscience*, 22, 1332-1337.
- CORRY, J. J., JANKOWSKI, M., MORRIS, S., HAWLEY, M., HOWARD, T., HAWKINS, A., ABDELHAK, T., BARTSCHER, J. F. & VARELAS, P. 2012. Variable change in renal function by hypertonic saline. *Neurocritical Care*, 17, S251.
- CORRY, J. J., VARELAS, P., ABDELHAK, T., MORRIS, S., HAWLEY, M., HAWKINS, A. & JANKOWSKI, M. 2014. Variable change in renal function by hypertonic saline. *World J Crit Care Med*, 3, 61-7.
- COTTENCEAU, V., MASSON, F., MAHAMID, E., PETIT, L., SHIK, V., SZTARK, F., ZAAROOR, M. & SOUSTIEL, J. F. 2011. Comparison of effects of equiosmolar doses of mannitol and hypertonic saline on cerebral blood flow and metabolism in traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 28, 2003-12.
- CRYSTAL, G. J., GUREVICIUS, J., KIM, S. J., ECKEL, P. K., ISMAIL, E. F. & SALEM, M. R. 1994. Effects of hypertonic saline solutions in the coronary circulation. *Circ Shock*, 42, 27-38.

- CZOSNYKA, M. & PICKARD, J. D. 2004. Monitoring and interpretation of intracranial pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75, 813-21.
- DABROWSKI, G. P., STEINBERG, S. M., FERRARA, J. J. & FLINT, L. M. 2000. A critical assessment of endpoints of shock resuscitation. *Surg Clin North Am*, 80, 825-44.
- DART, A. B., MUTTER, T. C., RUTH, C. A. & TABACK, S. P. 2010. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd007594.
- DE FELIPPE, J., JR., TIMONER, J., VELASCO, I. T., LOPES, O. U. & ROCHA-E-SILVA, M., JR. 1980. Treatment of refractory hypovolaemic shock by 7.5% sodium chloride injections. *Lancet*, 2, 1002-4.
- DEEKS, J. J., HIGGINS, J. P. T. & ALTMAN, D. G. 2019. *Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses*. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)* [Online]. Cochrane. Available: www.training.cochrane.org/handbook [Accessed 01 April 2020].
- DEFILIPPIS, M., ADAMCZYK, K., ROBINSON, C., PATEL, H. V. & BUSTAMI, R. 2013. Evaluation of hypertonic saline utilization in patients with traumatic brain injury in a community teaching hospital. *Neurocritical Care*, 1), S59.
- DEITCH, E. A., SHI, H. P., FEKETEOVA, E., HAUSER, C. J. & XU, D. Z. 2003. Hypertonic saline resuscitation limits neutrophil activation after trauma-hemorrhagic shock. *Shock*, 19, 328-33.
- DERSIMONIAN, R. & LAIRD, N. 1986. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*, 7, 177-88.
- DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR UNFALLCHIRURGIE. 2016. *S3 – Leitlinie Polytrauma / Schwerverletzten-Behandlung* [Online]. Available: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/012-019l_S3_Polytrauma_Schwerverletzten-Behandlung_2016-10.pdf [Accessed 15/01/ 2017].
- DEWAR, D., MOORE, F. A., MOORE, E. E. & BALOGH, Z. 2009. Postinjury multiple organ failure. *Injury*, 40, 912-8.
- DIAS, C., SILVA, M. J., PEREIRA, E., SILVA, S., CEREJO, A., SMIELEWSKI, P., ROCHA, A. P., GAIO, A. R., PAIVA, J. A. & CZOSNYKA, M. 2014. Post-traumatic multimodal brain monitoring: Response to hypertonic saline. *Journal of Neurotrauma*, 31, 1872-1880.
- DILLON, R. C., MERCHAN, C., ALTSHULER, D. & PAPADOPOULOS, J. 2018. Incidence of Adverse Events During Peripheral Administration of Sodium Chloride 3%. *Journal of Intensive Care Medicine*, 33, 48-53.
- DING, J., YUAN, F., GUO, Y., CHEN, S. W., GAO, W. W., WANG, G., CAO, H. L., JU, S. M., CHEN, H., ZHANG, P. Q. & TIAN, H. L. 2012. A prospective clinical study of routine repeat computed tomography (CT) after traumatic brain injury (TBI). *Brain Inj*, 26, 1211-6.
- DIRINGER, M. N. 2013. New trends in hyperosmolar therapy? *Curr Opin Crit Care*, 19, 77-82.
- DIXON, R., E, K., BENNETT, T. & BRATTON, S. 2012. Identifiable risk factors for venous thrombosis in a large cohort of children with severe traumatic brain injury. *Critical Care Medicine*, 1), 55.
- DIXON, R. R., NOCERA, M., ZOLOTOR, A. J. & KEENAN, H. T. 2016. Intracranial Pressure Monitoring in Infants and Young Children With Traumatic Brain Injury. *Pediatr Crit Care Med*.

- DU, D. Y., SUN, L. T., ZHANG, W. S., LI, K., XU, C. & LI, Z. F. 2017. The clinical efficacy of hypertonic saline in reducing intracranial pressure in patients with severe traumatic brain injury. *Neural Injury and Functional Reconstruction*, 12, 215-217.
- DUBOSE, J. J., KOBAYASHI, L., LOZORNIO, A., TEIXEIRA, P., INABA, K., LAM, L., TALVING, P., BRANCO, B., DEMETRIADES, D. & RHEE, P. 2010. Clinical experience using 5% hypertonic saline as a safe alternative fluid for use in trauma. *J Trauma*, 68, 1172-7.
- DUCHESNE, J. C., SIMMS, E., GUIDRY, C., DUKE, M., BEESON, E., MCSWAIN, N. E. & COTTON, B. 2012. Damage control immunoregulation: is there a role for low-volume hypertonic saline resuscitation in patients managed with damage control surgery? *Am Surg*, 78, 962-8.
- DUCKWORTH, J. L. 2012. 23.4% Hypertonic saline in the management of increased intracranial pressure associated with combat related traumatic brain injury. *Neurocritical Care*, 17, S102.
- DUNHAM, C. M., MALIK, R. J., HUANG, G. S., KOHLI, C. M., BROCKER, B. P. & UGOKWE, K. T. 2018. Hypertonic saline administration and complex traumatic brain injury outcomes: a retrospective study. *Int J Burns Trauma*, 8, 40-53.
- ELLIS, C. G., JAGGER, J. & SHARPE, M. 2005. The microcirculation as a functional system. *Crit Care*, 9 Suppl 4, S3-8.
- EMAMI, P., CZORLICH, P., FRITZSCHE, F. S., WESTPHAL, M., RUEGER, J. M., LEFERING, R. & HOFFMANN, M. 2017. Impact of Glasgow Coma Scale score and pupil parameters on mortality rate and outcome in pediatric and adult severe traumatic brain injury: a retrospective, multicenter cohort study. *J Neurosurg*, 126, 760-767.
- ENEVOLDSEN, E. M. & JENSEN, F. T. 1978. Autoregulation and CO₂ responses of cerebral blood flow in patients with acute severe head injury. *J Neurosurg*, 48, 689-703.
- ERDMAN, M. J., RIHA, H., BODE, L., CHANG, J. J. & JONES, G. M. 2017. Predictors of Acute Kidney Injury in Neurocritical Care Patients Receiving Continuous Hypertonic Saline. *Neurohospitalist*, 7, 9-14.
- ESKANDARI, R., FILTZ, M. R., DAVIS, G. E. & HOESCH, R. E. 2013. Effective treatment of refractory intracranial hypertension after traumatic brain injury with repeated boluses of 14.6% hypertonic saline. *J Neurosurg*, 119, 338-46.
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 2013. *PRAC recommends suspending marketing authorisations for infusion solutions containing hydroxyethyl-starch* [Online]. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/06/WC500144446.pdf [Accessed 12/01/ 2017].
- FANG, L., YOU, H., CHEN, B., XU, Z., GAO, L., LIU, J., XIE, Q., ZHOU, Y., GU, Y., LIN, S. & DING, F. 2010. Mannitol is an independent risk factor of acute kidney injury after cerebral trauma: a case-control study. *Ren Fail*, 32, 673-9.
- FARAHVAR, A., GERBER, L. M., CHIU, Y. L., CARNEY, N., HARTL, R. & GHAJAR, J. 2012. Increased mortality in patients with severe traumatic brain injury treated without intracranial pressure monitoring. *J Neurosurg*, 117, 729-34.
- FENSTERMACHER, J. D. & JOHNSON, J. A. 1966. Filtration and reflection coefficients of the rabbit blood-brain barrier. *Am J Physiol*, 211, 341-6.
- FIRSCHING, R., RICKELS, E., MAUER, U. M., SAKOWITZ, O. W., MESSING-JUNGER, M., ENGELHARD, K., SCHWENKREIS, P., LINN, J. &

- SCHWERDTFEGGER, K. 2017. Guidelines for the Treatment of Head Injury in Adults. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*, 78, 478-487.
- FIRSCHING, R., WOISCHNECK, D., LANGEJURGEN, A., PARREIDT, A., BONDAR, I., SKALEJ, M., ROHL, F. & VOELLGER, B. 2015. Clinical, Radiologic, and Legal Significance of "Extensor Response" in Posttraumatic Coma. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*, 76, 456-65.
- FISHER, B., THOMAS, D. & PETERSON, B. 1992. Hypertonic saline lowers raised intracranial pressure in children after head trauma. *J Neurosurg Anesthesiol*, 4, 4-10.
- FLETCHER, J. J., KADE, A. M., SHEEHAN, K. M. & WILSON, T. J. 2014. A case-cohort study with propensity score matching to evaluate the effects of mannitol on venous thromboembolism. *Journal of Clinical Neuroscience*, 21, 1323-1328.
- FLYNN, B. C. 2007. Hyperkalemic cardiac arrest with hypertonic mannitol infusion: the strong ion difference revisited. *Anesth Analg*, 104, 225-6.
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. 2013. *FDA Safety Communication: Boxed Warning on increased mortality and severe renal injury, and additional warning on risk of bleeding, for use of hydroxyethyl starch solutions in some settings* [Online]. Available: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ucm358271.htm> [Accessed 16/01/ 2017].
- FORSYTH, L. L., LIU-DERYKE, X., PARKER, D., JR. & RHONEY, D. H. 2008. Role of hypertonic saline for the management of intracranial hypertension after stroke and traumatic brain injury. *Pharmacotherapy*, 28, 469-84.
- FRANCOEUR, C. L., PAIN, M. & MAYER, S. A. 2016. Multimodality Monitoring: Illuminating the Comatose Human Brain. *Semin Neurol*, 36, 560-569.
- FRANCONY, G., FAUVAGE, B., FALCON, D., CANET, C., DILOU, H., LAVAGNE, P., JACQUOT, C. & PAYEN, J. F. 2008. Equimolar doses of mannitol and hypertonic saline in the treatment of increased intracranial pressure. *Crit Care Med*, 36, 795-800.
- FRIES, C. & MIDWINTER, M. J. 2010. Trauma resuscitation and damage control surgery. *Surgery (Oxford)*, 28, 563-567.
- FROELICH, M., NI, Q., WESS, C., OUGORETS, I. & HARTL, R. 2009. Continuous hypertonic saline therapy and the occurrence of complications in neurocritically ill patients. *Crit Care Med*, 37, 1433-41.
- FROMEIN, R. A. 1976. Classification of coma. *Acta Neurochir (Wien)*, 34, 5-10.
- GALLESIO, J. M. A., HOLENA, D. N., HUANG, J., SIMS, C., LEVINE, J., YING, G. S. & PASCUAL, J. L. 2012. Hypertonic saline is superior to mannitol in severe traumatic brain injury for hourly correction of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure and brain oxygenation. *Journal of the American College of Surgeons*, 1), S54.
- GALLUZZI, L., BLOMGREN, K. & KROEMER, G. 2009. Mitochondrial membrane permeabilization in neuronal injury. *Nat Rev Neurosci*, 10, 481-94.
- GARRA, G., SINGER, A. J., TAIRA, B. R., CHOHAN, J., CARDOZ, H., CHISENA, E. & THODE, H. C., JR. 2010. Validation of the Wong-Baker FACES Pain Rating Scale in pediatric emergency department patients. *Acad Emerg Med*, 17, 50-4.
- GATTAS, D. J., DAN, A., MYBURGH, J., BILLOT, L., LO, S. & FINFER, S. 2013. Fluid resuscitation with 6 % hydroxyethyl starch (130/0.4 and 130/0.42) in acutely ill patients: systematic review of effects on mortality and treatment with renal replacement therapy. *Intensive Care Med*, 39, 558-68.

- GAZITUA, S., SCOTT, J. B., CHOU, C. C. & HADDY, F. J. 1969. Effect of osmolarity on canine renal vascular resistance. *Am J Physiol*, 217, 1216-23.
- GERBER, L. M., CHIU, Y. L., CARNEY, N., HARTL, R. & GHAJAR, J. 2013. Marked reduction in mortality in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurosurg*, 119, 1583-90.
- GHAFARI, M. H., MOOSAVIZADEH, S. A., MOHARARI, R. S. & KHASHAYAR, P. 2008. Hypertonic saline 5% vs. lactated ringer for resuscitating patients in hemorrhagic shock. *Middle East J Anaesthesiol*, 19, 1337-47.
- GONDA, D. D., MELTZER, H. S., CRAWFORD, J. R., HILFIKER, M. L., SHELLINGTON, D. K., PETERSON, B. M. & LEVY, M. L. 2013. Complications associated with prolonged hypertonic saline therapy in children with elevated intracranial pressure. *Pediatr Crit Care Med*, 14, 610-20.
- GONDIM FDE, A., AIYAGARI, V., SHACKLEFORD, A. & DIRINGER, M. N. 2005. Osmolality not predictive of mannitol-induced acute renal insufficiency. *J Neurosurg*, 103, 444-7.
- GRBA-BUJEVIC, M., BOSAN-KILIBARDA, I. & STRIKIC, N. 2012. The use of hypertonic-hyperoncotic solution for hypovolemic shock in trauma patients in prehospital setting. *Neurologia Croatica* [Online], 61. Available: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/828/CN-00983828/frame.html>.
- GREENLAND, S. & ROBINS, J. M. 1985. Estimation of a common effect parameter from sparse follow-up data. *Biometrics*, 41, 55-68.
- GRIMMER, N. & TESORO, E. 2014. Treatment with hypertonic saline alternating with mannitol in neurologic emergencies. *Critical Care Medicine*, 1), A1493.
- GROBBEE, D. E. & HOES, A. W. 1997. Confounding and indication for treatment in evaluation of drug treatment for hypertension. *Bmj*, 315, 1151-4.
- GU, J., HUANG, H., HUANG, Y., SUN, H. & XU, H. 2018. Hypertonic saline or mannitol for treating elevated intracranial pressure in traumatic brain injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurosurgical Review*, 1-11.
- GURDJIAN, E. S., BRIHAYE, J., CHRISTENSEN, J. C., FROWEIN, R. A., LINDGREN, S., LUYENDIJK, W., NORLEN, G., OMMAYA, A. K., OPRESCU, I., VASCONCELLOS MARQUES, A. D. & VIGOUROUX, R. P. 1979. Glossary of neurotraumatology. About 200 neurotraumatological terms and their definitions in English, German, Spanish, and French. *Acta Neurochir (Wien)*, 1-63.
- GUYATT, G. H., OXMAN, A. D., VIST, G. E., KUNZ, R., FALCK-YTTER, Y., ALONSO-COELLO, P. & SCHUNEMANN, H. J. 2008. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*, 336, 924-6.
- HAASE, N., PERNER, A., HENNINGS, L. I., SIEGEMUND, M., LAURIDSEN, B., WETTERSLEV, M. & WETTERSLEV, J. 2013. Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Bmj*, 346, f839.
- HADEN, R. & RUSSEL, L. 1919. Therapeutic application of the alteration of brain volume: by the intravenous injection of glucose. *Journal of the American Medical Association*, 73, 983-984.
- HALBGEBAUER, R., BRAUN, C. K., DENK, S., MAYER, B., CINELLI, P., RADERMACHER, P., WANNER, G. A., SIMMEN, H. P., GEBHARD, F., RITTIRSCH, D. & HUBER-LANG, M. 2018. Hemorrhagic shock drives glycocalyx, barrier and organ dysfunction early after polytrauma. *J Crit Care*, 44, 229-237.

- HAN, J., REN, H. Q., ZHAO, Q. B., WU, Y. L. & QIAO, Z. Y. 2015. Comparison of 3% and 7.5% hypertonic saline in resuscitation after traumatic hypovolemic shock. *Shock (Augusta, Ga.)*, 43, 244-9.
- HAQUE, A., SIDDIQUI, N. R., JAFRI, S. K. & JAVED, G. 2015. Daily sodium intake during acute medical management of severe pediatric traumatic brain injury. *Indian Journal of Neurotrauma*, 12, 99-102.
- HARTOG, C. S., BAUER, M. & REINHART, K. 2011. The efficacy and safety of colloid resuscitation in the critically ill. *Anesthesia and Analgesia*, 112, 156-164.
- HAYNES, R. B., MCKIBBON, K. A., WILCZYNSKI, N. L., WALTER, S. D. & WERRE, S. R. 2005. Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of treatment from Medline: analytical survey. *Bmj*, 330, 1179.
- HENDOUI, N., BEIGMOHAMMADI, M. T., MAHMOODPOOR, A., AHMADI, A., ABDOLLAHI, M., HASANPOUR, M., HADI, F., KHAZAEIPOUR, Z., MOUSAVI, S. & MOJTAHEDZADEH, M. 2013. Reliability of calcium-binding protein S100B measurement toward optimization of hyperosmolal therapy in traumatic brain injury. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 17, 477-85.
- HEPNER, D. L. & CASTELLS, M. C. 2003. Anaphylaxis during the perioperative period. *Anesth Analg*, 97, 1381-95.
- HERRERA, C. A. S., SU, F., DE BACKER, D., TACCONE, F. S., CORTES, D. O., DONADELLO, K., HOSOKAWA, K. & VINCENT, J. L. 2013. Treatment of intra-parenchymal hypertension with hyperosmotic therapy: HS 7.45% vs. m20%. *Critical Care Medicine*, 1), A44.
- HESS, J. R., BROHI, K., DUTTON, R. P., HAUSER, C. J., HOLCOMB, J. B., KLUGER, Y., MACKWAY-JONES, K., PARR, M. J., RIZOLI, S. B., YUKIOKA, T., HOYT, D. B. & BOUILLON, B. 2008. The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. *J Trauma*, 65, 748-54.
- HIGGINS, J. P. T., ALTMAN, D. G., GÖTZSCHE, P. C., JÜNI, P., MOHER, D., OXMAN, A. D., SAVOVIĆ, J., SCHULZ, K. F., WEEKS, L. & STERNE, J. A. C. 2011. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 343, d5928.
- HIGGINS, J. P. T. & GREEN, S. 2011. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0*. The Cochrane Collaboration. 2011 [updated March 2011] [Online]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available: www.training.cochrane.org/handbook/archive/v5.1 [Accessed 01 April 2020].
- HIGGINS, J. P. T., LI, T. & DEEKS, J. J. 2019a. Chapter 6: Choosing effect measures and computing estimates of effect. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)* [Online]. Cochrane. Available: www.training.cochrane.org/handbook [Accessed 01 April 2020].
- HIGGINS, J. P. T., THOMAS, J., CHANDLER, J., CUMPSTON, M., LI, T., PAGE, M. J. & WELCH, V. A. 2019b. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)* [Online]. Cochrane. Available: www.training.cochrane.org/handbook [Accessed 01 April 2020].
- HINSON, H. E., STEIN, D. & SHETH, K. N. 2013. Hypertonic saline and mannitol therapy in critical care neurology. *J Intensive Care Med*, 28, 3-11.
- HIROTA, K., HARA, T., HOSOI, S., SASAKI, Y., HARA, Y. & ADACHI, T. 2005. Two cases of hyperkalemia after administration of hypertonic mannitol during craniotomy. *J Anesth*, 19, 75-7.

- HOFFER, A. & SELMAN, W. R. 2012. Hypertonic saline. *J Neurosurg*, 116, 208-9; discussion 209.
- HOFMANN-KIEFER, K. F., CHAPPELL, D., KAMMERER, T., JACOB, M., PAPTISTELLA, M., CONZEN, P. & REHM, M. 2012. Influence of an acetate- and a lactate-based balanced infusion solution on acid base physiology and hemodynamics: an observational pilot study. *Eur J Med Res*, 17, 21.
- HOLCOMB, J. B., JENKINS, D., RHEE, P., JOHANNIGMAN, J., MAHONEY, P., MEHTA, S., COX, E. D., GEHRKE, M. J., BEILMAN, G. J., SCHREIBER, M., FLAHERTY, S. F., GRATHWOHL, K. W., SPINELLA, P. C., PERKINS, J. G., BEEKLEY, A. C., MCMULLIN, N. R., PARK, M. S., GONZALEZ, E. A., WADE, C. E., DUBICK, M. A., SCHWAB, C. W., MOORE, F. A., CHAMPION, H. R., HOYT, D. B. & HESS, J. R. 2007. Damage control resuscitation: directly addressing the early coagulopathy of trauma. *J Trauma*, 62, 307-10.
- HOLCROFT, J. W., VASSAR, M. J., TURNER, J. E., DERLET, R. W. & KRAMER, G. C. 1987. 3% NaCl and 7.5% NaCl/dextran 70 in the resuscitation of severely injured patients. *Ann Surg*, 206, 279-88.
- HORN, P., MUNCH, E., VAJKOCZY, P., HERRMANN, P., QUINTEL, M., SCHILLING, L., SCHMIEDEK, P. & SCHURER, L. 1999. Hypertonic saline solution for control of elevated intracranial pressure in patients with exhausted response to mannitol and barbiturates. *Neurol Res*, 21, 758-64.
- HUANG, S. J., CHANG, L., HAN, Y. Y., LEE, Y. C. & TU, Y. K. 2006. Efficacy and safety of hypertonic saline solutions in the treatment of severe head injury. *Surg Neurol*, 65, 539-46; discussion 546.
- HUANG, X. & YANG, L. 2014. Comparison of 20% mannitol and 15% hypertonic saline in doses of similar osmotic burden for treatment of severe traumatic brain injury with intracranial hypertension. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 34, 723-6.
- HUSSMANN, B., TAEGER, G., LEFERING, R., WAYDHAS, C., NAST-KOLB, D., RUCHHOLTZ, S. & LENDEMANS, S. 2011. [Lethality and outcome in multiple injured patients after severe abdominal and pelvic trauma. Influence of preclinical volume replacement - an analysis of 604 patients from the trauma registry of the DGU]. *Unfallchirurg*, 114, 705-12.
- HUTTNER, H., BARDUTZKY, J., BECK, J., HELBOK, R., JÜTTLER, E. & STAYKOV, D. 2019. *Intrakranieller Druck (ICP), S1-Leitlinie, 2018 in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie* [Online]. Available: https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2018/PDFs_Download/030105_LL_Intrakranieller_Druck_2018.pdf [Accessed 20 March 2020].
- ICHAH, C., ARMANDO, G., ORBAN, J. C., BERTHIER, F., RAMI, L., SAMAT-LONG, C., GRIMAUD, D. & LEVERVE, X. 2009. Sodium lactate versus mannitol in the treatment of intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain-injured patients. *Intensive Care Med*, 35, 471-9.
- ICHAH, C., PAYEN, J. F., ORBAN, J. C., QUINTARD, H., ROTH, H., LEGRAND, R., FRANCONY, G. & LEVERVE, X. M. 2013. Half-molar sodium lactate infusion to prevent intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain injured patients: A randomized controlled trial. *Intensive Care Medicine*, 39, 1413-1422.
- INOUE, Y., CHEN, Y., PAUZENBERGER, R., HIRSH, M. I. & JUNGER, W. G. 2008. Hypertonic saline up-regulates A3 adenosine receptor expression of

- activated neutrophils and increases acute lung injury after sepsis. *Crit Care Med*, 36, 2569-75.
- INOUE, Y., TANAKA, H., SUMI, Y., WOEHRLE, T., CHEN, Y., HIRSH, M. I. & JUNGER, W. G. 2011. A3 adenosine receptor inhibition improves the efficacy of hypertonic saline resuscitation. *Shock*, 35, 178-83.
- JACOB, M., CHAPPELL, D. & REHM, M. 2009. The 'third space'--fact or fiction? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 23, 145-57.
- JAFARI, M., ALA, S., HADDADI, K., ALIPOUR, A., MOJTAHEDZADEH, M., EHTESHAMI, S., ABEDIANKENARI, S., SHAFIZAD, M., SALEHIFAR, E. & KHALILI, F. 2018. Cotreatment with Furosemide and Hypertonic Saline Decreases Serum Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin (NGAL) and Serum Creatinine Concentrations in Traumatic Brain Injury: A Randomized, Single-Blind Clinical Trial. *Iran J Pharm Res*, 17, 1130-1140.
- JAGANNATHA, A. T., SRIGANESH, K., DEVI, B. I. & RAO, G. S. 2016. An equiosmolar study on early intracranial physiology and long term outcome in severe traumatic brain injury comparing mannitol and hypertonic saline. *J Clin Neurosci*, 27, 68-73.
- JAMES, M. F., MICHELL, W. L., JOUBERT, I. A., NICOL, A. J., NAVSARIA, P. H. & GILLESPIE, R. S. 2011. Resuscitation with hydroxyethyl starch improves renal function and lactate clearance in penetrating trauma in a randomized controlled study: the FIRST trial (Fluids in Resuscitation of Severe Trauma). *Br J Anaesth*, 107, 693-702.
- JANSSENS, U. & GRAF, J. 2004. [Shock--what are the basics?]. *Internist (Berl)*, 45, 258-66.
- JAVID, M. & SETTLAGE, P. 1956. Effect of urea on cerebrospinal fluid pressure in human subjects; preliminary report. *J Am Med Assoc*, 160, 943-9.
- JENNETT, B. & BOND, M. 1975. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*, 1, 480-4.
- JENNETT, B., SNOEK, J., BOND, M. R. & BROOKS, N. 1981. Disability after severe head injury: observations on the use of the Glasgow Outcome Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 44, 285-93.
- JENNETT, B. & TEASDALE, G. 1981. *Management of head injuries*, FA Davis Company.
- JIANG, Z., XU, H., WANG, M., LI, Z., SU, X., LI, X., LI, Z. & HAN, X. 2018. Effect of infusion speed of 7.5% hypertonic saline on brain edema in patients with craniocerebral injury: An experimental study. *Gene*, 665, 201-207.
- JONES, G. M., BODE, L., RIHA, H. & ERDMAN, M. J. 2016. Safety of Continuous Peripheral Infusion of 3% Sodium Chloride Solution in Neurocritical Care Patients. *American journal of critical care : an official publication, American Association of Critical-Care Nurses*, 26, 37-42.
- JOSEPH, B., AZIZ, H., PANDIT, V., KULVATUNYOU, N., O'KEEFFE, T., WYNNE, J., TANG, A., FRIESE, R. S. & RHEE, P. 2014a. Improving survival rates after civilian gunshot wounds to the brain. *J Am Coll Surg*, 218, 58-65.
- JOSEPH, B., AZIZ, H., SNELL, M., PANDIT, V., HAYS, D., KULVATUNYOU, N., TANG, A., O'KEEFFE, T., WYNNE, J., FRIESE, R. S. & RHEE, P. 2014b. The physiological effects of hyperosmolar resuscitation: 5% vs 3% hypertonic saline. *Am J Surg*, 208, 697-702.
- JOUSI, M., REITALA, J., LUND, V., KATILA, A. & LEPPANIEMI, A. 2010. The role of pre-hospital blood gas analysis in trauma resuscitation. *World J Emerg Surg*, 5, 10.

- JUNGER, W. G., RHIND, S. G., RIZOLI, S. B., CUSCHIERI, J., SHIU, M. Y., BAKER, A. J., LI, L., SHEK, P. N., HOYT, D. B. & BULGER, E. M. 2012. Resuscitation of traumatic hemorrhagic shock patients with hypertonic saline-without dextran-inhibits neutrophil and endothelial cell activation. *Shock*, 38, 341-50.
- JURATLI, T. A., STEPHAN, S. E., STEPHAN, A. E. & SOBOTTKA, S. B. 2015. Acute treatment of patients with severe traumatic brain injury. [German]. *Anaesthesist*, 64, 159-174.
- KAPLAN, J., BICKING, K., BLATT, M., MONCHAR, S. & PEREZ, J. M. 2016. Correlation of serum sodium and osmolality during hypertonic saline therapy for cerebral edema. *Critical Care Medicine*, 44 (12 Supplement 1), 256.
- KAPLAN, L. J. & KELLUM, J. A. 2004. Initial pH, base deficit, lactate, anion gap, strong ion difference, and strong ion gap predict outcome from major vascular injury. *Crit Care Med*, 32, 1120-4.
- KAUFMANN, A. M. & CARDOSO, E. R. 1992. Aggravation of vasogenic cerebral edema by multiple-dose mannitol. *J Neurosurg*, 77, 584-9.
- KELLIE, G. 1824. An account with some reflections on the pathology of the brain. *Edinburgh Med Chir Soc Trans*, 1, 84-169.
- KERWIN, A. J., SCHINCO, M. A., TEPAS, J. J., 3RD, RENFRO, W. H., VITARBO, E. A. & MUEHLBERGER, M. 2009. The use of 23.4% hypertonic saline for the management of elevated intracranial pressure in patients with severe traumatic brain injury: a pilot study. *J Trauma*, 67, 277-82.
- KHANNA, S., DAVIS, D., PETERSON, B., FISHER, B., TUNG, H., O'QUIGLEY, J. & DEUTSCH, R. 2000. Use of hypertonic saline in the treatment of severe refractory posttraumatic intracranial hypertension in pediatric traumatic brain injury. *Crit Care Med*, 28, 1144-51.
- KIM, M. Y., PARK, J. H., KANG, N. R., JANG, H. R., LEE, J. E., HUH, W., KIM, Y. G., KIM, D. J., HONG, S. C., KIM, J. S. & OH, H. Y. 2014. Increased risk of acute kidney injury associated with higher infusion rate of mannitol in patients with intracranial hemorrhage: Clinical article. *Journal of Neurosurgery*, 120, 1340-1348.
- KOCHANEK, P. M., TASKER, R. C., CARNEY, N., TOTTEN, A. M., ADELSON, P. D., SELDEN, N. R., DAVIS-O'REILLY, C., HART, E. L., BELL, M. J., BRATTON, S. L., GRANT, G. A., KISSOON, N., REUTER-RICE, K. E., VAVILALA, M. S. & WAINWRIGHT, M. S. 2019. Guidelines for the Management of Pediatric Severe Traumatic Brain Injury, Third Edition: Update of the Brain Trauma Foundation Guidelines. *Pediatr Crit Care Med*, 20, S1-s82.
- KOFFMAN, L., AHRENS, C., KOENIG, M., CHALELA, J. A., ASAI, S., NEYENS, R. & GOMES, J. 2014. Weight-based dose-response curve of HTS versus mannitol in the management of elevated ICP. *Neurocritical Care*, 1), S148.
- KØLSEN-PETERSEN, J. A., NIELSEN, J. O., BENDTZEN, K. & TONNESEN, E. 2004a. Infusion of hypertonic saline (7.5% NaCl) causes minor immunological changes in normovolaemic women. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* [Online], 48. Available: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/364/CN-00470364/frame.html>.
- KØLSEN-PETERSEN, J. A., NIELSEN, J. O. & TONNESEN, E. M. 2004b. Effect of hypertonic saline infusion on postoperative cellular immune function: a randomized controlled clinical trial. *Anesthesiology*, 100, 1108-18.

- KREIMEIER, U., BRUCKNER, U. B., NIEMCZYK, S. & MESSMER, K. 1990. Hyperosmotic saline dextran for resuscitation from traumatic-hemorrhagic hypotension: effect on regional blood flow. *Circ Shock*, 32, 83-99.
- KREIMEIER, U. & MESSMER, K. 2002. Small-volume resuscitation: from experimental evidence to clinical routine. Advantages and disadvantages of hypertonic solutions. *Acta Anaesthesiol Scand*, 46, 625-38.
- KREIMEIER, U., PETER, K. & MESSMER, K. 2001. [Small volume--large benefits?]. *Anaesthesist*, 50, 442-9.
- KRUG, E. G., SHARMA, G. K. & LOZANO, R. 2000. The global burden of injuries. *Am J Public Health*, 90, 523-6.
- KURITA, A., HOANG, Q., CHAUV, S., BALDWIN, M. & MAJERCIK, S. 2018. Assessing acute kidney injury in the setting of hyperchloremia in traumatic brain injury patients. *Critical Care Medicine*, 46 (Supplement 1), 787.
- LARIVE, L. L., RHONEY, D. H., PARKER JR, D., COPLIN, W. M. & CARHUAPOMA, J. R. 2004. Introducing hypertonic saline for cerebral edema an academic center experience. *Neurocritical Care*, 1, 435-440.
- LAZARIDIS, C., NEYENS, R., BODLE, J. & DESANTIS, S. M. 2013. High-osmolarity saline in neurocritical care: systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*, 41, 1353-60.
- LEFEBVRE, C., GLANVILLE, J., BRISCOE, S., LITTLEWOOD, A., MARSHALL, C., METZENDORF, M. I., NOEL-STORR, A., RADER, T., SHOKRANEH, F., THOMAS, J. & WIELAND, L. S. 2019. *Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston MS, Li T, Page MJ, Welch VA (eds). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.0 (updated July 2019) [Online]. Cochrane. Available: www.training.cochrane.org/handbook [Accessed 01 April 2020].*
- LEFERING, R., PAFFRATH, T., BOUAMRA, O., COATS, T. J., WOODFORD, M., JENKS, T., WAFSAIDE, A., NIENABER, U. & LECKY, F. 2012. Epidemiology of in-hospital trauma deaths. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 38, 3-9.
- LENARTOVA, L., JANCIAK, I., WILBACHER, I., RUSNAK, M. & MAURITZ, W. 2007. Severe traumatic brain injury in Austria III: prehospital status and treatment. *Wien Klin Wochenschr*, 119, 35-45.
- LENZ, A., FRANKLIN, G. A. & CHEADLE, W. G. 2007. Systemic inflammation after trauma. *Injury*, 38, 1336-45.
- LESCOT, T., DEGOS, V., ZOUAOU, A., PRETEUX, F., CORIAT, P. & PUYBASSET, L. 2006. Opposed effects of hypertonic saline on contusions and noncontused brain tissue in patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care Med*, 34, 3029-33.
- LI, M., CHEN, T., CHEN, S. D., CAI, J. & HU, Y. H. 2015a. Comparison of equimolar doses of mannitol and hypertonic saline for the treatment of elevated intracranial pressure after traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 94, e736.
- LI, T., ZHU, Y., HU, Y., LI, L., DIAO, Y., TANG, J. & LIU, L. 2011. Ideal permissive hypotension to resuscitate uncontrolled hemorrhagic shock and the tolerance time in rats. *Anesthesiology*, 114, 111-9.
- LI, T., ZHU, Y., TIAN, K., XUE, M., PENG, X., LAN, D. & LIU, L. 2013. Ideal resuscitation pressure for uncontrolled hemorrhagic shock in different ages and sexes of rats. *Crit Care*, 17, R194.
- LI, Y., LI, Z., LI, M., YANG, Y., GAO, L., ZHANG, X., CHENG, H., FANG, W., ZHAO, B., WANG, B., GAO, G. & LI, L. 2015b. Efficacy and safety of

- continuous micro-pump infusion of 3% hypertonic saline combined with furosemide to control elevated intracranial pressure. *Medical Science Monitor*, 21, 1752-1758.
- LIBERATI, A., ALTMAN, D. G., TETZLAFF, J., MULROW, C., GOTZSCHE, P. C., IOANNIDIS, J. P., CLARKE, M., DEVEREAUX, P. J., KLEIJNEN, J. & MOHER, D. 2009. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*, 151, W65-94.
- LIN, S. Y., TANG, S. C., TSAI, L. K., YEH, S. J., SHEN, L. J., WU, F. L. & JENG, J. S. 2015. Incidence and Risk Factors for Acute Kidney Injury Following Mannitol Infusion in Patients With Acute Stroke: A Retrospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*, 94, e2032.
- LOOMIS, W. H., NAMIKI, S., OSTROM, R. S., INSEL, P. A. & JUNGER, W. G. 2003. Hypertonic stress increases T cell interleukin-2 expression through a mechanism that involves ATP release, P2 receptor, and p38 MAPK activation. *J Biol Chem*, 278, 4590-6.
- LOZANO, R., NAGHAVI, M., FOREMAN, K., LIM, S., SHIBUYA, K., ABOYANS, V., ABRAHAM, J., ADAIR, T., AGGARWAL, R., AHN, S. Y., ALVARADO, M., ANDERSON, H. R., ANDERSON, L. M., ANDREWS, K. G., ATKINSON, C., BADDOUR, L. M., BARKER-COLLO, S., BARTELS, D. H., BELL, M. L., BENJAMIN, E. J., BENNETT, D., BHALLA, K., BIKBOV, B., BIN ABDULHAK, A., BIRBECK, G., BLYTH, F., BOLLIGER, I., BOUFOUS, S., BUCELLO, C., BURCH, M., BURNEY, P., CARAPETIS, J., CHEN, H., CHOU, D., CHUGH, S. S., COFFENG, L. E., COLAN, S. D., COLQUHOUN, S., COLSON, K. E., CONDON, J., CONNOR, M. D., COOPER, L. T., CORRIERE, M., CORTINOVIS, M., DE VACCARO, K. C., COUSER, W., COWIE, B. C., CRIQUI, M. H., CROSS, M., DABHADKAR, K. C., DAHODWALA, N., DE LEO, D., DEGENHARDT, L., DELOSSANTOS, A., DENENBERG, J., DES JARLAIS, D. C., DHARMARATNE, S. D., DORSEY, E. R., DRISCOLL, T., DUBER, H., EBEL, B., ERWIN, P. J., ESPINDOLA, P., EZZATI, M., FEIGIN, V., FLAXMAN, A. D., FOROUZANFAR, M. H., FOWKES, F. G., FRANKLIN, R., FRANSEN, M., FREEMAN, M. K., GABRIEL, S. E., GAKIDOU, E., GASPARI, F., GILLUM, R. F., GONZALEZ-MEDINA, D., HALASA, Y. A., HARING, D., HARRISON, J. E., HAVMOELLER, R., HAY, R. J., HOEN, B., HOTEZ, P. J., HOY, D., JACOBSEN, K. H., JAMES, S. L., JASRASARIA, R., JAYARAMAN, S., JOHNS, N., KARTHIKEYAN, G., KASSEBAUM, N., KEREN, A., KHOO, J. P., KNOWLTON, L. M., KOBUSINGYE, O., KORANTENG, A., KRISHNAMURTHI, R., LIPNICK, M., LIPSHULTZ, S. E., OHNO, S. L., et al. 2012. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380, 2095-128.
- LUMBA-BROWN, A., HARLEY, J., LUCIO, S., VAIDA, F. & HILFIKER, M. 2014. Hypertonic saline as a therapy for pediatric concussive pain: a randomized controlled trial of symptom treatment in the emergency department. *Pediatr Emerg Care*, 30, 139-45.
- LUU, J. L., WENDTLAND, C. L., GROSS, M. F., MIRZA, F., ZOUROS, A., ZIMMERMAN, G. J., BARCEGA, B. & ABD-ALLAH, S. A. 2011. Three-percent saline administration during pediatric critical care transport. *Pediatr Emerg Care*, 27, 1113-7.

- MAAS, A. I., STOCCHETTI, N. & BULLOCK, R. 2008. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol*, 7, 728-41.
- MACLEOD, J. B., LYNN, M., MCKENNEY, M. G., COHN, S. M. & MURTHA, M. 2003. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma*, 55, 39-44.
- MAEGELE, M., LEFERING, R., YUCEL, N., TJARDES, T., RIXEN, D., PAFFRATH, T., SIMANSKI, C., NEUGEBAUER, E. & BOUILLON, B. 2007. Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury*, 38, 298-304.
- MAGUIGAN, K. L., DENNIS, B. M., HAMBLIN, S. E. & GUILLAMONDEGUI, O. D. 2017. Method of Hypertonic Saline Administration: Effects on Osmolality in Traumatic Brain Injury Patients. *J Clin Neurosci*, 39, 147-150.
- MAJOR, E. H., O'CONNOR, P. & MULLAN, B. 2015. Single bolus 30% hypertonic saline for refractory intracranial hypertension. *Irish journal of medical science*, 184, 159-165.
- MANGAT, H. S., CHIU, Y. L., GERBER, L. M., ALIM, M., GHAJAR, J. & HARTL, R. 2015. Hypertonic saline reduces cumulative and daily intracranial pressure burdens after severe traumatic brain injury. *J Neurosurg*, 122, 202-10.
- MANINGAS, P. A. 1987. Resuscitation with 7.5% NaCl in 6% dextran-70 during hemorrhagic shock in swine: effects on organ blood flow. *Crit Care Med*, 15, 1121-6.
- MANTEL, N. & HAENSZEL, W. 1959. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst*, 22, 719-48.
- MAO, X., FENG, D. & YE, F. 2007. Comparison of mannitol with hypertonic saline in treatment of traumatic brain edema associated with intracranial hypertension. *Jiangsu Med J*, 33, 452-454.
- MARDEL, S. N., SAUNDERS, F. M., ALLEN, H., MENEZES, G., EDWARDS, C. M., OLLERENSHAW, L., BADDELEY, D., KENNEDY, A. & IBBOTSON, R. M. 1998. Reduced quality of clot formation with gelatin-based plasma substitutes. *Br J Anaesth*, 80, 204-7.
- MARKO, N. F. 2012. Hypertonic saline, not mannitol, should be considered gold-standard medical therapy for intracranial hypertension. *Crit Care*, 16, 113.
- MARSHALL, J. C., COOK, D. J., CHRISTOU, N. V., BERNARD, G. R., SPRUNG, C. L. & SIBBALD, W. J. 1995. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med*, 23, 1638-52.
- MARSHALL, L. F., MARSHALL, S. B., KLAUBER, M. R., VAN BERKUM CLARK, M., EISENBERG, H., JANE, J. A., LUERSSSEN, T. G., MARMAROU, A. & FOULKES, M. A. 1992. The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography. *J Neurotrauma*, 9 Suppl 1, S287-92.
- MAURITZ, W., JANCIAK, I., WILBACHER, I. & RUSNAK, M. 2007. Severe traumatic brain injury in Austria IV: intensive care management. *Wien Klin Wochenschr*, 119, 46-55.
- MAY, C. C., SIGMON, J., BRYANT, A., HUMANEZ, J. & SINGH, V. 2017. Incidence of acute kidney injury in neurologically injured patients receiving hypertonic sodium chloride intravenous solutions versus those switched to hypertonic sodium acetate. *Neurocritical Care*, 27 (2 Supplement 1), S217.
- MAZZONI, M. C., BORGSTROM, P., INTAGLIETTA, M. & ARFORS, K. E. 1990. Capillary narrowing in hemorrhagic shock is rectified by hyperosmotic saline-dextran reinfusion. *Circ Shock*, 31, 407-18.
- MCGEE, S., ABERNETHY, W. B., 3RD & SIMEL, D. L. 1999. The rational clinical examination. Is this patient hypovolemic? *Jama*, 281, 1022-9.

- MCKINNEY, S., ABRAMO, T., ALBERT, G., MAXSON, T. & HU, Z. 2016. Cerebral oximetry in non-intubated pediatric isolated traumatic brain injury patients receiving 3% hypertonic saline. *Annals of Emergency Medicine*, 68 (4 Supplement 1), S91-S92.
- MEHTA, A., KOCHANNEK, P. M., POLDEMAN, K., ADELSON, P. D., WISNIEWSKI, S., TYLER-KABARA, E., CLARK, R. S. B. & BELL, M. J. 2010. Relationship between serum and CSF sodium concentrations and osmolality in children after severe traumatic brain injury. *Pediatric Critical Care Medicine*, 11 (5), 657.
- MEJIA-MANTILLA, J. H., OSPINA-TASCON, G. A., BAUTISTA, D. F., GUTIERREZ, A. & CEPEDA, M. C. 2012. Continuous infusion of 3% hypertonic saline (HS3%) in severe traumatic brain injury (STBI): A pilot prospective controlled randomized trial (TC3S trial). *Neurocritical Care*, 17, S69.
- MENG, L., HOU, W., CHUI, J., HAN, R. & GELB, A. W. 2015. Cardiac Output and Cerebral Blood Flow: The Integrated Regulation of Brain Perfusion in Adult Humans. *Anesthesiology*, 123, 1198-208.
- MENG, L., NGUYEN, C. M., PATEL, S., MLYNASH, M. & CAULFIELD, A. F. 2018. Association between continuous peripheral i.v. infusion of 3% sodium chloride injection and phlebitis in adults. *Am J Health Syst Pharm*, 75, 284-291.
- METZE, D., REIMANN, S., SZEPEFALUSI, Z., BOHLE, B., KRAFT, D. & LUGER, T. A. 1997. Persistent pruritus after hydroxyethyl starch infusion therapy: a result of long-term storage in cutaneous nerves. *Br J Dermatol*, 136, 553-9.
- MIKHAIL, J. 1999. Resuscitation endpoints in trauma. *AACN Advanced Critical Care*, 10, 10-21.
- MOHER, D., LIBERATI, A., TETZLAFF, J. & ALTMAN, D. G. 2011. Bevorzugte Report Items für systematische Übersichten und Meta-Analysen: Das PRISMA-Statement. *Dtsch med Wochenschr*, 136, e9-e15.
- MONRO, A. (ed.) 1783. *Observations on the structure and functions of the nervous system : illustrated with tables*, Edinburgh: Creech.
- MORGANTI-KOSSMANN, M. C., RANCAN, M., STAHEL, P. F. & KOSSMANN, T. 2002. Inflammatory response in acute traumatic brain injury: a double-edged sword. *Curr Opin Crit Care*, 8, 101-5.
- MORRISON, L. J., BAKER, A. J., RHIND, S. G., KISS, A., MACDONALD, R. D., SCHWARTZ, B., PERREIRA, T., SIMITCIU, M., TROMPEO, A., BLACK, S. E., STUSS, D. T. & RIZOLI, S. B. 2011. The Toronto prehospital hypertonic resuscitation--head injury and multiorgan dysfunction trial: feasibility study of a randomized controlled trial. *J Crit Care*, 26, 363-72.
- MORTAZAVI, M. M., ROMEO, A. K., DEEP, A., GRIESSENAUER, C. J., SHOJA, M. A. M., TUBBS, R. S. & FISHER, W. 2012. Hypertonic saline for treating raised intracranial pressure: Literature review with meta-analysis: A review. *Journal of Neurosurgery*, 116, 210-221.
- MOSKOPP, D., STAHEL, C. & WASSMANN, H. 1995. Problems of the Glasgow Coma Scale with early intubated patients. *Neurosurg Rev*, 18, 253-7.
- MUNAR, F., FERRER, A. M., DE NADAL, M., POCA, M. A., PEDRAZA, S., SAHUQUILLO, J. & GARNACHO, A. 2000. Cerebral hemodynamic effects of 7.2% hypertonic saline in patients with head injury and raised intracranial pressure. *J Neurotrauma*, 17, 41-51.
- MYBURGH, J. A., FINFER, S., BELLOMO, R., BILLOT, L., CASS, A., GATTAS, D., GLASS, P., LIPMAN, J., LIU, B., MCARTHUR, C., MCGUINNESS, S., RAJBHANDARI, D., TAYLOR, C. B. & WEBB, S. A. 2012. Hydroxyethyl

- starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*, 367, 1901-11.
- NAKAYAMA, S., SIBLEY, L., GUNTHER, R. A., HOLCROFT, J. W. & KRAMER, G. C. 1984. Small-volume resuscitation with hypertonic saline (2,400 mOsm/liter) during hemorrhagic shock. *Circ Shock*, 13, 149-59.
- NATIONAL CLINICAL GUIDELINE CENTRE. 2013. *Intravenous fluid therapy* [Online]. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg174/evidence/full-guideline-191667999> [Accessed 16/01/ 2017].
- NORTON, R. & KOBUSINGYE, O. 2013. Injuries. *N Engl J Med*, 368, 1723-30.
- ODDO, M., LEVINE, J. M., FRANGOS, S., CARRERA, E., MALONEY-WILENSKY, E., PASCUAL, J. L., KOFKE, W. A., MAYER, S. A. & LEROUX, P. D. 2009. Effect of mannitol and hypertonic saline on cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury and refractory intracranial hypertension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80, 916-20.
- OLAUSSEN, A., BLACKBURN, T., MITRA, B. & FITZGERALD, M. 2014. Review article: shock index for prediction of critical bleeding post-trauma: a systematic review. *Emerg Med Australas*, 26, 223-8.
- OLIVEIRA, R. P., VELASCO, I., SORIANO, F. G. & FRIEDMAN, G. 2002. Clinical review: Hypertonic saline resuscitation in sepsis. *Crit Care*, 6, 418-23.
- PACAGNELLA, R. C., SOUZA, J. P., DUROCHER, J., PEREL, P., BLUM, J., WINIKOFF, B. & GULMEZOGLU, A. M. 2013. A systematic review of the relationship between blood loss and clinical signs. *PLoS One*, 8, e57594.
- PANDOR, A., HARNAN, S., GOODACRE, S., PICKERING, A., FITZGERALD, P. & REES, A. 2012. Diagnostic accuracy of clinical characteristics for identifying CT abnormality after minor brain injury: a systematic review and meta-analysis. *J Neurotrauma*, 29, 707-18.
- PAREDES-ANDRADE, E., SOLID, C. A., ROCKSWOLD, S. B., ODLAND, R. M. & ROCKSWOLD, G. L. 2012. Hypertonic saline reduces intracranial hypertension in the presence of high serum and cerebrospinal fluid osmolalities. *Neurocrit Care*, 17, 204-10.
- PASCUAL, J., DING, W., SARANI, B., PETERSON, J., ABDURRAHEIM, N., AIZED, M., SIMS, C., GRACIAS, V. & SCHWAB, W. 2009. Hypertonic saline in critically ill patients reduces neutrophil adhesion receptor expression and restores respiratory burst. *Critical Care Medicine*, 37 (12 SUPPL.), A63.
- PASCUAL, J. L., MALONEY-WILENSKY, E., REILLY, P. M., SICOUTRIS, C., KEUTMANN, M. K., STEIN, S. C., LEROUX, P. D. & GRACIAS, V. H. 2008. Resuscitation of hypotensive head-injured patients: is hypertonic saline the answer? *Am Surg*, 74, 253-9.
- PEREZ, C. A. & FIGUEROA, S. A. 2017. Complication Rates of 3% Hypertonic Saline Infusion Through Peripheral Intravenous Access. *J Neurosci Nurs*, 49, 191-195.
- PERNER, A., HAASE, N., GUTTORMSEN, A. B., TENHUNEN, J., KLEMENZSON, G., ANEMAN, A., MADSEN, K. R., MOLLER, M. H., ELKJAER, J. M., POULSEN, L. M., BENDTSEN, A., WINDING, R., STEENSEN, M., BEREZOWICZ, P., SOE-JENSEN, P., BESTLE, M., STRAND, K., WIIS, J., WHITE, J. O., THORNBORG, K. J., QUIST, L., NIELSEN, J., ANDERSEN, L. H., HOLST, L. B., THORMAR, K., KJAELDGAARD, A. L., FABRITIUS, M. L., MONDRUP, F., POTT, F. C., MOLLER, T. P., WINKEL, P. & WETTERSLEV, J. 2012. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med*, 367, 124-34.

- PETERSON, B., KHANNA, S., FISHER, B. & MARSHALL, L. 2000. Prolonged hyponatremia controls elevated intracranial pressure in head-injured pediatric patients. *Crit Care Med*, 28, 1136-43.
- PETERSON, E. C. & CHESNUT, R. M. 2011. Talk and die revisited: bifrontal contusions and late deterioration. *J Trauma*, 71, 1588-92.
- PIPER, B. J. & HARRIGAN, P. W. 2015. Hypertonic saline in paediatric traumatic brain injury: a review of nine years' experience with 23.4% hypertonic saline as standard hyperosmolar therapy. *Anaesth Intensive Care*, 43, 204-10.
- PRATHEP, S., SHARMA, D., HALLMAN, M., JOFFE, A., KRISHNAMOORTHY, V., MACKENSEN, G. B. & VAVILALA, M. S. 2014. Preliminary report on cardiac dysfunction after isolated traumatic brain injury. *Crit Care Med*, 42, 142-7.
- PURDY, E., THOMA, B., MILNE, K. & BOND, C. 2016. SGEM Hot Off the Press: hypertonic saline in severe traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cjem*, 18, 379-84.
- QIN, D., HUNAG, W., YANG, L., HUANG, C., LIANG, Y., LUO, Y., HUANG, S. & ZHU, S. 2018. Hypertonic saline in treatment of intracranial hypertension caused by severe cerebral trauma after decompressive craniectomy. *Chin J Neuromed*, 15, 1267-1273.
- QURESHI, A. I., GEOCADIN, R. G., SUAREZ, J. I. & ULATOWSKI, J. A. 2000. Long-term outcome after medical reversal of transtentorial herniation in patients with supratentorial mass lesions. *Crit Care Med*, 28, 1556-64.
- QURESHI, A. I., SUAREZ, J. I., BHARDWAJ, A., MIRSKI, M., SCHNITZER, M. S., HANLEY, D. F. & ULATOWSKI, J. A. 1998. Use of hypertonic (3%) saline/acetate infusion in the treatment of cerebral edema: Effect on intracranial pressure and lateral displacement of the brain. *Crit Care Med*, 26, 440-6.
- QURESHI, A. I., SUAREZ, J. I., CASTRO, A. & BHARDWAJ, A. 1999. Use of hypertonic saline/acetate infusion in treatment of cerebral edema in patients with head trauma: experience at a single center. *J Trauma*, 47, 659-65.
- RAGSDALE, C., HATFIELD, L., LEONG, T. & VATS, A. 2011. How do hypertonic saline and mannitol compare in the management of elevated intracranial pressure in pediatric traumatic brain injury? *Pediatric Critical Care Medicine*, 1), A42.
- RALLIS, D., POULOS, P., KAZANTZI, M., CHALKIAS, A. & KALAMPALIKIS, P. 2017. Effectiveness of 7.5% hypertonic saline in children with severe traumatic brain injury. *J Crit Care*, 38, 52-56.
- REEVES, B. C., DEEKS, J. J., HIGGINS, J. P., SHEA, B., TUGWELL, P. & WELLS, G. A. 2019. Chapter 24: Including non-randomized studies on intervention effects. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)* [Online]. Cochrane. Available: www.training.cochrane.org/handbook [Accessed 01 April 2020].
- REHM, M. 2013. [Limited applications for hydroxyethyl starch : background and alternative concepts]. *Anaesthesist*, 62, 644-55.
- RICKARD, A. C., SMITH, J. E., NEWELL, P., BAILEY, A., KEHOE, A. & MANN, C. 2014. Salt or sugar for your injured brain? A meta-analysis of randomised controlled trials of mannitol versus hypertonic sodium solutions to manage raised intracranial pressure in traumatic brain injury. *Emerg Med J*, 31, 679-83.
- RICKELS, E., VON WILD, K. & WENZLAFF, P. 2010. Head injury in Germany: A population-based prospective study on epidemiology, causes, treatment and outcome of all degrees of head-injury severity in two distinct areas. *Brain Inj*, 24, 1491-504.

- RICKELS, E., VON WILD, K. & WENZLAFF, P. 2011. [Treatment of traumatic brain injury in Germany]. *Unfallchirurg*, 114, 417-23.
- RIKER, R. R. & FUGATE, J. E. 2014. Clinical monitoring scales in acute brain injury: assessment of coma, pain, agitation, and delirium. *Neurocrit Care*, 21 Suppl 2, S27-37.
- ROCHA-E-SILVA, M., NEGRAES, G. A., SOARES, A. M., PONTIERI, V. & LOPPNOW, L. 1986. Hypertonic resuscitation from severe hemorrhagic shock: patterns of regional circulation. *Circ Shock*, 19, 165-75.
- ROCHA-E-SILVA, M. & POLI DE FIGUEIREDO, L. F. 2005. Small volume hypertonic resuscitation of circulatory shock. *Clinics (Sao Paulo)*, 60, 159-72.
- ROCHA E SILVA, M., VELASCO, I. T. & PORFIRIO, M. F. 1990. Hypertonic saline resuscitation: saturated salt-dextran solutions are equally effective, but induce hemolysis in dogs. *Crit Care Med*, 18, 203-7.
- ROCKSWOLD, G. L., SOLID, C. A., PAREDES-ANDRADE, E., ROCKSWOLD, S. B., JANCIK, J. T. & QUICKEL, R. R. 2009. Hypertonic saline and its effect on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and brain tissue oxygen. *Neurosurgery*, 65, 1035-41; discussion 1041-2.
- ROELS, C., KEDDIS, P. P., PURVIS, A. A. & ANYANWU, B. B. 2016. A retrospective review of combination low dose mannitol and hypertonic saline for the treatment of cerebral edema. *Neurocritical Care*, 25 (1 Supplement 1), S141.
- RÖHRIG, B., PREL, J.-B. D., WACHTLIN, D. & BLETTNER, M. 2009. Studientypen in der medizinischen Forschung. *Dtsch Arztebl International*, 106, 262-8.
- ROQUILLY, A., LASOCKI, S., SEGUIN, P., GEERAERTS, T., PERRIGAULT, P. F., DAHYOT-FIZELIER, C., PAUGAM-BURTZ, C., COOK, F., CINOTTI, R., DIT LATTE, D. D., MAHE, P. J., FORTUIT, C., FEUILLET, F. & ASEHNOUNE, K. 2016. Continuous osmotherapy for the treatment of post-traumatic intracranial hypertension-a multicenter cohort study. *Intensive Care Medicine Experimental. Conference: 29th Annual Congress of the European Society of Intensive Care Medicine, ESICM*, 4.
- ROQUILLY, A., MAHE, P. J., LATTE, D. D. D., LOUTREL, O., CHAMPIN, P., DI FALCO, C., COURBE, A., BUFFENOIR, K., HAMEL, O., LEJUS, C., SEBILLE, V. & ASEHNOUNE, K. 2011. Continuous controlled-infusion of hypertonic saline solution in traumatic brain-injured patients: A 9-year retrospective study. *Critical Care*, 15.
- ROSALES, M. & LAXAMANA, L. 2014. Comparison of mannitol versus hypertonic solutions in the treatment of acute cerebral edema. *Intensive Care Medicine*, 1), S185-S186.
- ROSSAINT, R., BOUILLON, B., CERNY, V., COATS, T. J., DURANTEAU, J., FERNANDEZ-MONDEJAR, E., FILIPESCU, D., HUNT, B. J., KOMADINA, R., NARDI, G., NEUGEBAUER, E. A., OZIER, Y., RIDDEZ, L., SCHULTZ, A., VINCENT, J. L. & SPAHN, D. R. 2016. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care*, 20, 100.
- ROSSAINT, R., WERNER, C. & ZWIBLER, B. 2019. *Die Anästhesiologie*, Springer-Verlag.
- ROUMELIOTIS, N., DONG, C., PETTERSEN, G., CREVIER, L. & EMERIAUD, G. 2016. Hyperosmolar therapy in pediatric traumatic brain injury: a retrospective study. *Childs Nerv Syst*.
- ROZYCKI, G. S., OCHSNER, M. G., JAFFIN, J. H. & CHAMPION, H. R. 1993. Prospective evaluation of surgeons' use of ultrasound in the evaluation of trauma patients. *J Trauma*, 34, 516-26; discussion 526-7.

- RYU, J. H., WALCOTT, B. P., KAHLE, K. T., SHETH, S. A., PETERSON, R. T., NAHED, B. V., COUMANS, J. V. & SIMARD, J. M. 2013. Induced and sustained hypernatremia for the prevention and treatment of cerebral edema following brain injury. *Neurocrit Care*, 19, 222-31.
- SAKELLARIDIS, N., PAVLOU, E., KARATZAS, S., CHRONI, D., VLACHOS, K., CHATZOPOULOS, K., DIMOPOULOU, E., KELESIS, C. & KARAOULI, V. 2011. Comparison of mannitol and hypertonic saline in the treatment of severe brain injuries Clinical article. *Journal of Neurosurgery*, 114, 545-548.
- SAW, M. M., CHAMBERLAIN, J., BARR, M., MORGAN, M. P., BURNETT, J. R. & HO, K. M. 2014. Differential disruption of blood-brain barrier in severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care*, 20, 209-16.
- SCHALLER, B. & GRAF, R. 2005. Different compartments of intracranial pressure and its relationship to cerebral blood flow. *J Trauma*, 59, 1521-31.
- SCHATZMANN, C., HEISLER, H. E., KÖNIG, K., KLINGE-XHEMAJLI, P., RICKELS, E., MÜHLING, M., BÖRSCHER, M. & SAMII, M. 1998. Treatment of elevated intracranial pressure by infusions of 10% saline in severely head injured patients. *Acta neurochirurgica. Supplement* [Online], 71. Available: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/850/CN-00155850/frame.html>.
- SCHORTGEN, F., LACHERADE, J. C., BRUNEEL, F., CATTANEO, I., HEMERY, F., LEMAIRE, F. & BROCHARD, L. 2001. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet*, 357, 911-6.
- SCHWIMMBECK, F., VOELLGER, B., CHAPPELL, D. & EBERHART, L. 2021. Hypertonic Saline Versus Mannitol for Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-analysis With Trial Sequential Analysis. *J Neurosurg Anesthesiol*, 33, 10-20.
- SCOTT, S., EWERT, S., GREENWELL, C., TWEED, J., BAUMGARTNER, K., KNAPP, J. & RAMAN, L. 2015. A randomized trial comparing 3% to 23% hypertonic saline in pediatric TBI: A pilot study. *Critical care medicine*, 43, 280.
- SEARCY, R., FERREIRA, J., TAN, S. & ERDMAN, M. 2018. Effect of hypernatremia on efficacy of hypertonic saline for intracranial hypertension. *Critical Care Medicine*, 46 (Supplement 1), 373.
- SETO, A., MURAKAMI, M., FUKUYAMA, H., NIJIMA, K., AOYAMA, K., TAKENAKA, I. & KADOYA, T. 2000. Ventricular tachycardia caused by hyperkalemia after administration of hypertonic mannitol. *Anesthesiology*, 93, 1359-1361.
- SHACKFORD, S. R., BOURGUIGNON, P. R., WALD, S. L., ROGERS, F. B., OSLER, T. M. & CLARK, D. E. 1998. Hypertonic saline resuscitation of patients with head injury: a prospective, randomized clinical trial. *Journal of trauma* [Online], 44. Available: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/508/CN-00147508/frame.html>.
- SHEIN, S. L., FERGUSON, N. M., KOCHANER, P. M., BAYIR, H., CLARK, R. S., FINK, E. L., TYLER-KABARA, E. C., WISNIEWSKI, S. R., TIAN, Y., BALASUBRAMANI, G. K. & BELL, M. J. 2016. Effectiveness of Pharmacological Therapies for Intracranial Hypertension in Children With Severe Traumatic Brain Injury--Results From an Automated Data Collection System Time-Synched to Drug Administration. *Pediatr Crit Care Med*, 17, 236-45.

- SILBERT, S. 1926. THE TREATMENT OF THROMBOANGIITIS OBLITERANS: BY INTRAVENOUS INJECTION OF HYPERTONIC SALT SOLUTION: PRELIMINARY REPORT. *Journal of the American Medical Association*, 86, 1759-1761.
- SIMMA, B., BURGER, R., FALK, M., SACHER, P. & FANCONI, S. 1998. A prospective, randomized, and controlled study of fluid management in children with severe head injury: lactated Ringer's solution versus hypertonic saline. *Critical care medicine* [Online], 26. Available: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/452/CN-00681452/frame.html>.
- SIMONOWICZ, P., GOMES, J., STAFF, I., FREUND, J., RINALDI, M., CHROSTOWSKI, V., LIANG, N., PALTER, M. & BUTLER, K. 2011. Hypertonic saline reduces ICP crisis following traumatic brain injury. *Critical Care Medicine*, 39, 86.
- SINERT, R., ZEHTABCHI, S., BLOEM, C. & LUCCHESI, M. 2006. Effect of normal saline infusion on the diagnostic utility of base deficit in identifying major injury in trauma patients. *Acad Emerg Med*, 13, 1269-74.
- SMITH, G. J., KRAMER, G. C., PERRON, P., NAKAYAMA, S., GUNTHER, R. A. & HOLCROFT, J. W. 1985. A comparison of several hypertonic solutions for resuscitation of bled sheep. *J Surg Res*, 39, 517-28.
- SOUSTIEL, J. F., VLODAVSKY, E. & ZAAROR, M. 2006. Relative effects of mannitol and hypertonic saline on calpain activity, apoptosis and polymorphonuclear infiltration in traumatic focal brain injury. *Brain Res*, 1101, 136-44.
- STERNE, J. A., HERNAN, M. A., REEVES, B. C., SAVOVIC, J., BERKMAN, N. D., VISWANATHAN, M., HENRY, D., ALTMAN, D. G., ANSARI, M. T., BOUTRON, I., CARPENTER, J. R., CHAN, A. W., CHURCHILL, R., DEEKS, J. J., HROBJARTSSON, A., KIRKHAM, J., JUNI, P., LOKE, Y. K., PIGOTT, T. D., RAMSAY, C. R., REGIDOR, D., ROTHSTEIN, H. R., SANDHU, L., SANTAGUIDA, P. L., SCHUNEMANN, H. J., SHEA, B., SHRIER, I., TUGWELL, P., TURNER, L., VALENTINE, J. C., WADDINGTON, H., WATERS, E., WELLS, G. A., WHITING, P. F. & HIGGINS, J. P. 2016. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *Bmj*, 355, i4919.
- STERNE, J. A. C., HERNAN, M. A., MCALEENAN, A., REEVES, B. C. & HIGGINS, J. P. T. 2019. Chapter 25: Assessing risk of bias in a non-randomized study. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)* [Online]. Cochrane. Available: www.training.cochrane.org/handbook [Accessed 01 April 2020].
- STRANDGAARD, S. & PAULSON, O. B. 1984. Cerebral autoregulation. *Stroke*, 15, 413-6.
- STRANDVIK, G. F. 2009. Hypertonic saline in critical care: a review of the literature and guidelines for use in hypotensive states and raised intracranial pressure. *Anaesthesia*, 64, 990-1003.
- STULCE, C., PADEN, M., MCCRACKEN, C., REISNER, A., WALSON, K. & WILLIAMSON, J. 2016. Hypertonic saline and fluid overload in pediatric traumatic brain injury. *Critical Care Medicine*, 44 (12 Supplement 1), 269.
- SUYS, T., QUINTARD, H., PATET, C. & ODDO, M. 2015. Effect of osmotherapy with mannitol or hypertonic saline on cerebral oxygenation and metabolism in

- patients with intracranial hypertension after severe brain injury. *Critical Care*, 19, S156.
- TACHON, G., HARROIS, A., TANAKA, S., KATO, H., HUET, O., POTTECHER, J., VICAUT, E. & DURANTEAU, J. 2014. Microcirculatory alterations in traumatic hemorrhagic shock. *Crit Care Med*, 42, 1433-41.
- TALVING, P., KARAMANOS, E., TEIXEIRA, P. G., SKIADA, D., LAM, L., BELZBERG, H., INABA, K. & DEMETRIADES, D. 2013. Intracranial pressure monitoring in severe head injury: compliance with Brain Trauma Foundation guidelines and effect on outcomes: a prospective study. *J Neurosurg*, 119, 1248-54.
- TAN, S. K., KOLMODIN, L., SEKHON, M. S., QIAO, L., ZOU, J., HENDERSON, W. R. & GRIESDALE, D. E. 2016. The effect of continuous hypertonic saline infusion and hypernatremia on mortality in patients with severe traumatic brain injury: a retrospective cohort study. *Can J Anaesth*, 63, 664-73.
- TAYLOR, S., SMITH, E., HAAN, J., YATES, C. & DONG, F. 2011. Hypertonic saline in traumatic brain injury: Bolus vs. continuous infusion effect on intracranial pressure. *Neurocritical Care*, 1), S154.
- TEASDALE, G. & JENNETT, B. 1974. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*, 2, 81-4.
- TEASDALE, G. M., PETTIGREW, L. E., WILSON, J. T., MURRAY, G. & JENNETT, B. 1998. Analyzing outcome of treatment of severe head injury: a review and update on advancing the use of the Glasgow Outcome Scale. *J Neurotrauma*, 15, 587-97.
- THE NORDIC COCHRANE CENTRE 2014. Review Manager (RevMan). Version 5.3 ed. Copenhagen, Denmark: The Cochrane Collaboration,.
- THIES, K., GWINNUTT, C., DRISCOLL, P., CARNEIRO, A., GOMES, E., ARAÚJO, R., CASSAR, M. R. & DAVIS, M. 2007. The European Trauma Course—from concept to course. *Resuscitation*, 74, 135-141.
- TÖNNIS, W. & LOEW, F. 1953. Einteilung der gedeckten Hirnschädigungen. *Ärztl Prax*, 5, 13-14.
- TOUNG, T. J., CHEN, C. H., LIN, C. & BHARDWAJ, A. 2007. Osmotherapy with hypertonic saline attenuates water content in brain and extracerebral organs. *Crit Care Med*, 35, 526-31.
- TRAUMAREGISTER, D. 2019. *Jahresbericht 2019* [Online]. Available: http://www.traumaregister-dgu.de/fileadmin/user_upload/traumaregister-dgu.de/docs/Downloads/Jahresbericht_2019.pdf [Accessed 08 April 2020].
- TRAVERSO, L. W., BELLAMY, R. F., HOLLENBACH, S. J. & WITCHER, L. D. 1987. Hypertonic sodium chloride solutions: effect on hemodynamics and survival after hemorrhage in swine. *J Trauma*, 27, 32-9.
- TSAOUSI, G., STAZI, E., CINICOLA, M. & BILOTTA, F. 2018. Cardiac output changes after osmotic therapy in neurosurgical and neurocritical care patients: a systematic review of the clinical literature. *Br J Clin Pharmacol*, 84, 636-648.
- UDY, A., BOOTS, R., SENTHURAN, S., STUART, J., DEANS, R., LASSIG-SMITH, M. & LIPMAN, J. 2010. Augmented creatinine clearance in traumatic brain injury. *Anesth Analg*, 111, 1505-10.
- UPADHYAY, P., TRIPATHI, V. N., SINGH, R. P. & SACHAN, D. 2010. Role of hypertonic saline and mannitol in the management of raised intracranial pressure in children: A randomized comparative study. *J Pediatr Neurosci*, 5, 18-21.
- VASSAR, M. J., FISCHER, R. P., O'BRIEN, P. E., BACHULIS, B. L., CHAMBERS, J. A., HOYT, D. B., HOLCROFT, J. W., MILLER-CROTCHETT, P., HALL, C. G., HATTON, D., GALESKI, S., DUBBERT, B., BRENNAN, R., KEARNS,

- D., HOLLINGSWORTH-FRIDLUND, P., PERRY, C. A., HEIMBACH, D. M., TRUNKEY, D. D. & EASTMAN, A. B. 1993a. A multicenter trial for resuscitation of injured patients with 7.5% sodium chloride: The effect of added dextran 70. *Archives of Surgery*, 128, 1003-1013.
- VASSAR, M. J., PERRY, C. A. & HOLCROFT, J. W. 1990. Analysis of potential risks associated with 7.5% sodium chloride resuscitation of traumatic shock. erratum appears in Arch Surg 1991 Jan;126(1):43. *Archives of surgery* [Online]. Available: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/985/CN-00582985/frame.html>.
- VASSAR, M. J., PERRY, C. A. & HOLCROFT, J. W. 1993b. Prehospital resuscitation of hypotensive trauma patients with 7.5% NaCl versus 7.5% NaCl with added dextran: a controlled trial. *Journal of trauma* [Online], 34. Available: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/290/CN-00093290/frame.html>.
- VATS, A., CHAMBLISS, C. R., ANAND, K. J. S. & PETTIGNANO, R. 1999. Is hypertonic saline an effective alternative to mannitol in the treatment of elevated intracranial pressure in pediatric patients? *Journal of Intensive Care Medicine*, 14, 184-188.
- VELASCO, I. T., PONTIERI, V., ROCHA E SILVA, M., JR. & LOPES, O. U. 1980. Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock. *Am J Physiol*, 239, H664-73.
- VIALET, R., ALBANÈSE, J., THOMACHOT, L., ANTONINI, F., BOURGOUIN, A., ALLIEZ, B. & MARTIN, C. 2003. Isovolum hypertonic solutes (sodium chloride or mannitol) in the treatment of refractory posttraumatic intracranial hypertension: 2 mL/kg 7.5% saline is more effective than 2 mL/kg 20% mannitol. *Crit Care Med* [Online], 31. Available: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/185/CN-00438185/frame.html>.
- VINCENZI, R., CEPEDA, L. A., PIRANI, W. M., SANNOMYIA, P., ROCHA, E. S. M. & CRUZ, R. J., JR. 2009. Small volume resuscitation with 3% hypertonic saline solution decrease inflammatory response and attenuates end organ damage after controlled hemorrhagic shock. *Am J Surg*, 198, 407-14.
- VLACHOU, E., GOSLING, P. & MOIEMEN, N. S. 2010. Hydroxyethylstarch supplementation in burn resuscitation--a prospective randomised controlled trial. *Burns*, 36, 984-91.
- WAKAI, A., MCCABE, A., ROBERTS, I. & SCHIERHOUT, G. 2013. Mannitol for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*, 8, CD001049.
- WAN, W. H., ANG, B. T. & WANG, E. 2008. The Cushing Response: a case for a review of its role as a physiological reflex. *J Clin Neurosci*, 15, 223-8.
- WANG, H., CAO, H., ZHANG, X., GE, L. & BIE, L. 2017. The effect of hypertonic saline and mannitol on coagulation in moderate traumatic brain injury patients. *Am J Emerg Med*, 35, 1404-1407.
- WANG, J., FANG, Y., RAMESH, S., ZAKARIA, A., PUTMAN, M. T., DINESCU, D., PAIK, J., GEOCADIN, R. G., TAHSILI-FAHADAN, P. & ALTAWHEEL, L. R. 2018. Intraosseous Administration of 23.4% NaCl for Treatment of Intracranial Hypertension. *Neurocrit Care*.
- WANG, J. W., LI, J. P., SONG, Y. L., TAN, K., LI, T., GUO, P., LI, X., WANG, Y. & ZHAO, Q. H. 2014. Hypertonic saline in the traumatic hypovolemic shock: meta-analysis. *The Journal of surgical research*, 191, 448-454.

- WANG, K., SUN, M., JIANG, H., CAO, X. P. & ZENG, J. 2015. Mannitol cannot reduce the mortality on acute severe traumatic brain injury (TBI) patients: a meta-analyses and systematic review. *Burns Trauma*, 3, 8.
- WANG, W. X., HU, S. P., WU, H. F., SHAN, H. M. & LIU, Y. 2010. The effect of NaCl solution with different concentration on the resuscitation of hemorrhagic shock. [Chinese]. *National Medical Journal of China*, 90, 201-204.
- WARE, M. L., NEMANI, V. M., MEEKER, M., LEE, C., MORABITO, D. J. & MANLEY, G. T. 2005. Effects of 23.4% sodium chloride solution in reducing intracranial pressure in patients with traumatic brain injury: a preliminary study. *Neurosurgery*, 57, 727-36; discussion 727-36.
- WEBSTER, D. L., FEI, L., FALCONE, R. A. & KAPLAN, J. M. 2015. Higher-volume hypertonic saline and increased thrombotic risk in pediatric traumatic brain injury. *Journal of Critical Care*, 30, 1267-1271.
- WEED, L. H. & MCKIBBEN, P. S. 1919. Experimental alteration of brain bulk. *American Journal of Physiology--Legacy Content*, 48, 531-558.
- WEIBEL, S. & KRANKE, P. 2017. [Trial sequential analysis : Sample size calculation for reliable meta-analyses]. *Anaesthetist*, 66, 91-99.
- WELLS, D. L., SWANSON, J. M., WOOD, G. C., MAGNOTTI, L. J., BOUCHER, B. A., CROCE, M. A., HARRISON, C. G., MUHLBAUER, M. S. & FABIAN, T. C. 2012. The relationship between serum sodium and intracranial pressure when using hypertonic saline to target mild hypernatremia in patients with head trauma. *Crit Care*, 16, R193.
- WELLS, G., SHEA, B., O'CONNELL, D., PETERSON, J., WELCH, V. & LOSOS, M. 2017. *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale* [Online]. Available: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf [Accessed 06/13/ 2018].
- WETTERSLEV, J., THORLUND, K., BROK, J. & GLUUD, C. 2008. Trial sequential analysis may establish when firm evidence is reached in cumulative meta-analysis. *J Clin Epidemiol*, 61, 64-75.
- WIEDERMANN, C. J. & JOANNIDIS, M. 2012. Mortality after hydroxyethyl starch 130/0.4 infusion: an updated meta-analysis of randomized trials. *Swiss Med Wkly*, 142, w13656.
- WIEDERMANN, C. J. & JOANNIDIS, M. 2013. Increased mortality after infusion of "modern" hydroxyethyl starch. *Swiss Med Wkly*, 143, w13747.
- WILCZYNSKI, N. L., MCKIBBON, K. A., WALTER, S. D., GARG, A. X. & HAYNES, R. B. 2013. MEDLINE clinical queries are robust when searching in recent publishing years. *J Am Med Inform Assoc*, 20, 363-8.
- WILSON, J. T., PETTIGREW, L. E. & TEASDALE, G. M. 1998. Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the extended Glasgow Outcome Scale: guidelines for their use. *J Neurotrauma*, 15, 573-85.
- WISE, B. L. & CHATER, N. 1962. The value of hypertonic mannitol solution in decreasing brain mass and lowering cerebro-spinal-fluid pressure. *J Neurosurg*, 19, 1038-43.
- WISE, J. 2013. Boldt: the great pretender. *Bmj*, 346, f1738.
- WONG, S. S., WILCZYNSKI, N. L. & HAYNES, R. B. 2006. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. *J Med Libr Assoc*, 94, 41-7.
- XIE, Q., WU, H. B., YAN, Y. F., LIU, M. & WANG, E. S. 2017. Mortality and outcome comparison between brain tissue oxygen combined intracranial pressure/cerebral perfusion pressure guided therapy and intracranial

- pressure/cerebral perfusion pressure guided therapy in traumatic brain injury: A meta-analysis. *World Neurosurg.*
- YAN, Y. F., YAO, H. B., SHEN, X. & JI, Y. D. 2013. Hypertonic saline for the treatment of intracranial hypertension due to traumatic brain edema. *J Trauma Surg*, 15, 296-300.
- YOUNES, R. N., AUN, F., ACCIOLY, C. Q., CASALE, L. P. L., SZAJNBOK, I. & BIROLINI, D. 1992. Hypertonic solutions in the treatment of hypovolemic shock: A prospective, randomized study in patients admitted to the emergency room. *Surgery*, 111, 380-385.
- ZAFAR, S. N., MILLHAM, F. H., CHANG, Y., FIKRY, K., ALAM, H. B., KING, D. R., VELMAHOS, G. C. & DE MOYA, M. A. 2011. Presenting blood pressure in traumatic brain injury: a bimodal distribution of death. *J Trauma*, 71, 1179-84.
- ZANOTTI CAVAZZONI, S. L. & DELLINGER, R. P. 2006. Hemodynamic optimization of sepsis-induced tissue hypoperfusion. *Crit Care*, 10 Suppl 3, S2.
- ZARYCHANSKI, R., ABOU-SETTA, A. M., TURGEON, A. F., HOUSTON, B. L., MCINTYRE, L., MARSHALL, J. C. & FERGUSON, D. A. 2013. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, 309, 678-88.
- ZEILER, F. A., SADER, N., WEST, M. & GILLMAN, L. M. 2016. Sodium Bicarbonate for Control of ICP: A Systematic Review. *J Neurosurg Anesthesiol.*
- ZHANG, W., NEAL, J., LIN, L., DAI, F., HERSEY, D. P., MCDONAGH, D. L., SU, F. & MENG, L. 2019. Mannitol in Critical Care and Surgery Over 50+ Years: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Complications With Meta-Analysis. *J Neurosurg Anesthesiol*, 31, 273-284.

8 Anhang

8.1 Charakteristika der eingeschlossenen randomisierten und quasi-randomisierten kontrollierten Studien

Tabelle 18 Charakteristika von Ahmad 2014

Methoden	<p>Randomisierte, kontrollierte Studie.</p> <p>Setting: intraoperativ</p> <p>Follow-up: 60 min</p> <p>Das Ziel der Studie war, die Effekte von intraoperativ appliziertem hypertonen Natriumlaktat und Mannitol bei Patienten mit mittelschwerem SHT zu vergleichen.</p> <p>Die Studie wurde in einer Universitätsklinik in Indonesien von September 2012 bis November 2012 durchgeführt.</p>
Teilnehmer	<p>Einschlusskriterien</p> <p>18- bis 65-jährige Patienten mit mittelschwerem SHT, GCS 9–13, Mittellinienverlagerung 5–10 mm während OP mit Duraeröffnung</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Andere Traumata als SHT; Epiduralblutung; Schwangerschaft; Diabetes Mellitus; unbehandelte arterielle Hypertonie; Hyponatriämie < 130 mmol/L; Hyperglykämie > 180 mg/dL; ZVD < 8 mmHg</p> <p>Baseline Details</p> <p>Interventionsgruppe HSL (n = 21)</p> <p>Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 37,2 (16,6)</p> <p>Männlich: 90,5 %; weiblich: 9,5 %</p> <p>Initialer GCS, Median (IQR): 10 (10–11)</p> <p>Mittellinienverlagerung, Mittelwert (SD), mm: 6,93 (1,43)</p> <p>Kontrollgruppe Mannitol (n = 21)</p> <p>Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 35,0 (12,9)</p> <p>Männlich: 85,7 %; weiblich: 14,3 %</p> <p>Initialer GCS, Median (IQR): 10 (9–12)</p> <p>Mittellinienverlagerung, Mittelwert (SD), mm: 6,80 (1,28)</p>
Interventionen	<p>Intraoperativ einmalige, intravenöse, als Bolus applizierte Gabe von:</p> <ol style="list-style-type: none"> 2,5 mL/kg KG Natrium-Laktat (Na^+ 504 mmol/L, K^+ 4 mmol/L, Ca^{++} 1,35 mmol/L, Cl^- 6,74 mmol/L, Laktat 504,1 mmol/L, Osmolarität 1100 mOsm/L) in 15 min 2,5 mL/kg KG 20 % Mannitol (Osmolarität 1160 mOsm/L) in 15 min
Endpunkte	<p>Primär: intraoperative Relaxierung des Hirngewebes</p> <p>Sekundär: ZVD, MAP, Diurese (jeweils 15/30/45/60 min nach Infusionsende); Blutglukose (60 min nach Infusionsende)</p>
Notizen	Die Autoren erklären, dass keine Interessenskonflikte bestehen.

Bewertung des Biasrisikos (Risk of bias)		
Bias Domäne	Bewertung	Begründung der Bewertung
Random sequence generation (selection bias)	Unklares Risiko.	Zitat: "randomly allocated" Kommentar: Methode der Randomisierung nicht beschrieben
Allocation concealment (selection bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Methode der Gruppenzuweisung nicht beschrieben
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Hohes Risiko.	Kommentar: keine Verblindung durchgeführt
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Eine Verzerrung durch unverblindete Erhebung objektiv messbarer Endpunkte erscheint unwahrscheinlich. Keine subjektiven Endpunkte erhoben.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Geringes Risiko.	
Incomplete outcome data (attrition bias) Short-term outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Kein Patient Lost-to-Follow-up
Incomplete outcome data (attrition bias) Long-term outcomes	Geringes Risiko.	
Selective reporting (reporting bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Kein Studienprotokoll verfügbar
Other bias	Geringes Risiko.	Kommentar: Die Studie scheint weitgehend frei von anderen Ursachen für Bias

Tabelle 19 **Charakteristika von Bisri 2016**

Methoden	Randomisierte, kontrollierte Einfachblindstudie. Setting: intraoperativ Follow-up: 3 Monate Das Ziel der Studie war, die Effekte von hypertonem Natrium-Laktat und hypertonem NaCl auf das kognitive Ergebnis von Patienten nach leichtem SHT zu vergleichen. Die Studie wurde in einer Universitätsklinik in Indonesien durchgeführt. Dauer der Studie nicht angegeben.	
Teilnehmer	Einschlusskriterien 14- bis 60-jährige Patienten mit leichten SHT (GCS 14–15), welche eine neurochirurgische Not-OP benötigten, ASA I–II, weniger als 9 h zwischen Trauma und Krankenhausaufnahme Ausschlusskriterien Polytrauma; Schwangerschaft; stillende Mütter; Alkohol-, Barbiturat- oder Opiatkonsum vor Trauma; zum Follow-up nicht zu kontaktierende Patienten; zum Follow-up gestorbene Patienten; intraoperativ massiver Blutverlust Baseline Details Interventionsgruppe HSL (n = 30) Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 30,23 (14,89) Männlich: 76,7 %; weiblich: 23,3 % Initialer GCS = 15: 60 %; GCS = 14: 40 % OP-Dauer, Mittelwert (SD), min: 94 (21,55) Kontrollgruppe HS (n = 30) Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 28,43 (15,53) Männlich: 80 %; weiblich: 20 % Initialer GCS = 15: 53,3 %; GCS = 14: 43,7 % OP-Dauer, Mittelwert (SD), min: 100 (21,70)	
Interventionen	Intraoperativ einmalige, intravenöse, als Bolus über periphere Venenverweilkanüle applizierte Gabe von: <div><div>1.</div><div>1,5 mL/kg KG Natrium-Laktat (Na⁺ 504,15 mmol/L, K⁺ 4,02 mmol/L, Ca⁺⁺ 1,36 mmol/L, Cl⁻ 6,74 mmol/L, Laktat 504,15 mmol/L, Osmolarität 1020,42 mOsm/L) in 15 min</div></div> <div><div>2.</div><div>1,5 mL/kg KG 3 % NaCl in 15 min</div></div>	
Endpunkte	Primär: Mini-Mental-Status-Test (24 h/30 d/90 d) Sekundär: MAP, HF, SpO ₂ (jeweils alle 15 min bis 135 min); Serum-Natrium und Osmolarität (jeweils 15 min/30 min postoperativ)	
Notizen	Keine Interessenskonflikte	
Bewertung des Biasrisikos (Risk of bias)		
Bias Domäne	Bewertung	Begründung der Bewertung
Random sequence generation (selection bias)	Geringes Risiko.	Zitat: “were randomly assigned by permuted block into two groups”
Allocation concealment (selection bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Methode der Gruppenzuweisung nicht beschrieben

Blinding of participants and personnel (performance bias)	Hohes Risiko.	Zitat: "single blind"
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Eine Verzerrung durch unverblindete Erhebung objektiv messbarer Endpunkte erscheint unwahrscheinlich.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Geringes Risiko.	Zitat: "we conducted with the only blind MMSE assessment by a different physician with the staff giving the study fluid"
Incomplete outcome data (attrition bias) Short-term outcomes	Geringes Risiko.	Zitat: "All enrolled patients were analyzed for efficacy and safety data."
Incomplete outcome data (attrition bias) Long-term outcomes	Geringes Risiko.	
Selective reporting (reporting bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Kein Studienprotokoll verfügbar
Other bias	Geringes Risiko.	Kommentar: Die Studie scheint weitgehend frei von anderen Ursachen für Bias

Tabelle 20 **Charakteristika von Bourdeaux 2011**

Methoden	<p>Randomisierte, kontrollierte Studie.</p> <p>Setting: ICU</p> <p>Follow-up: 6 h</p> <p>Das Ziel der Studie war äquiosmolare Dosen von hypertonem NaCl und Natriumbikarbonat zur Senkung eines erhöhten ICP bei Patienten mit schwerem SHT zu vergleichen.</p> <p>Die Studie wurde in einer Intensivstation einer Klinik der Maximalversorgung in UK von Oktober 2009 bis Mai 2010 durchgeführt.</p>
Teilnehmer	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Über 16-jährige Patienten mit einem SHT, welche Sedierung, Beatmung und ICP-Monitoring benötigen</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Erwartete Extubation oder OP in den nächsten 24 h;</p> <p>Nierenversagen; COPD; ARDS</p> <p>Baseline Details (n = 11)</p> <p>Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 38,2 (14,0)</p> <p>Männlich: n. a.; weiblich: n. a.</p> <p>Initialer GCS, Median (IQR): 7 (6–8)</p> <p>Zeit von Verletzung bis Therapie, Tage (SD): 3,2 (2,1)</p> <p>Ventrikulostomie: 27 %</p> <p>Marshall score, Median (IQR): 3 (2–4)</p> <p>Interventionsgruppe HS (10 Episoden) und Kontrollgruppe Natriumbikarbonat (10 Episoden):</p> <p>ICP, Na, Osmolalität, pH und pCO₂ n. s. unterschiedlich</p>

Interventionen	Bei einer ICP-Erhöhung (> 20 mmHg; > 5 min) zentralvenöse über 30 min applizierte Gabe von: 1. 100 mL 5 % NaCl 2. 85 mL 8,4 % Natriumbikarbonat Patienten, die eine erneute Erhöhung des ICP innerhalb 6 h aufwiesen erhielten eine zweite Dosis des zugewiesenen Therapeutikums. Nach 24 h war eine erneute Randomisierung möglich.	
Endpunkte	ICP (10 min–6 h); Osmolalität (6 h); Na (1–6 h); Cl (1–6 h); pH (40 min–6 h)	
Notizen	Unterstützung durch einen geringen Zuschuss aus klinikeigenen Forschungsgeldern	
Bewertung des Biasrisikos (Risk of bias)		
Bias Domäne	Bewertung	Begründung der Bewertung
Random sequence generation (selection bias)	Geringes Risiko.	Zitat: “The randomisation sequence was determined in blocks of 10 (5:5)”
Allocation concealment (selection bias)	Geringes Risiko.	Zitat: “treatment allocations were kept in sealed opaque envelopes”
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Hohes Risiko.	Zitat: “Blinding was not possible due to the volume difference”
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Eine Verzerrung durch unverblindete Erhebung objektiv messbarer Endpunkte erscheint unwahrscheinlich.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Keine subjektiven Endpunkte erhoben
Incomplete outcome data (attrition bias) Short-term outcomes	Geringes Risiko.	Zitat: “No patients were excluded for failing to respond to a second dose of osmotherapy.” Kommentar: Keine Langzeit-Outcomes erhoben
Incomplete outcome data (attrition bias) Long-term outcomes	Geringes Risiko.	
Selective reporting (reporting bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Kein Studienprotokoll verfügbar
Other bias	Geringes Risiko.	Kommentar: Die Studie scheint weitgehend frei von anderen Ursachen für Bias

Tabelle 21 Charakteristika von Bulger 2010

Methoden	Randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie. Setting: präklinisch Follow-up: 6 Monate Das Ziel der Studie war, zu ermitteln, ob die präklinische Administration von hypertonen Flüssigkeiten das neurologische Outcome nach schwerem SHT verbessert. Die Studie wurde an 11 Kliniken in den USA und in Kanada von Mai 2006 bis Mai 2009 durchgeführt.	
Teilnehmer	Einschlusskriterien Über 15-jährige Patienten mit einem stumpfen SHT, GCS ≤ 8 Ausschlusskriterien Hypovolämischer Schock; Schwangerschaft; präklinische CPR; Administration > 2000 mL Kristalloide oder beliebige Menge von Kolloiden oder Blutprodukten vor Studienbeginn; schwere Hypothermie; Verbrennungen; isoliertes penetrierendes SHT; kein intravenöser Zugang möglich; Verzögerung des Notrufs > 4 h Baseline Details Interventionsgruppe 1 HS (n = 341) Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 38,6 (17,3) Männlich: 81,2 %; weiblich: 18,8 % Initialer GCS, Median (IQR): 4 (3–7) ISS, Median (IQR): 25 (17–35) Head AIS, Median (IQR): 4 (3–5) Kontrollgruppe NS (n = 582) Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 39,5 (19,2) Männlich: 73,3 %; weiblich: 16,7 % Initialer GCS, Median (IQR): 5 (3–7) ISS, Median (IQR): 26 (14–35) Head AIS, Median (IQR): 4 (3–5)	
Interventionen	Nach Eintreffen des Rettungsdienstes einmalige, intravenöse, als Bolus applizierte Gabe von: 1. 250 mL 7,5 % NaCl 2. 250 mL 7,5 % NaCl / 6 % Dextran 70 3. 250 mL 0,9 % NaCl	
Endpunkte	Primär: GOSE nach 6 Monaten Sekundär: GOSE (Entlassung/28d), Disability Rating Score (Entlassung, 1 mo nach Entlassung und 6 mo nach Trauma, Überleben (Entlassung/28 d), ICP, benötigte Interventionen, um ICP zu kontrollieren, Infusions- und Blutproduktbedarf (24 h), Organdysfunktion, ARDS-freies Überleben (28 d)	
Notizen	Keine Interessenskonflikte durch Finanzierung	
Bewertung des Biasrisikos (Risk of bias)		
Bias Domäne	Bewertung	Begründung der Bewertung
Random sequence generation (selection bias)	Geringes Risiko.	Zitat: “Study fluids (...) were labeled with a randomly generated numeric code.”

Allocation concealment (selection bias)	Geringes Risiko.	Zitat: "Patients were individually randomized by administration of a blinded bag of study fluid."
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Geringes Risiko.	Zitat: "double-blind"; "Study fluids were provided in identical intravenous bags"
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Geringes Risiko.	Zitat: "All out-of-hospital personnel, clinicians, investigators and patients remained blinded to the treatment assignment until end of study."
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Geringes Risiko.	
Incomplete outcome data (attrition bias) Short-term outcomes	Geringes Risiko.	Zitat: "intent-to-treat"; "absence of 6-month neurologic outcome data for 15 % of the study cohort. (...) "using multiple hot deck imputations"
Incomplete outcome data (attrition bias) Long-term outcomes	Geringes Risiko.	
Selective reporting (reporting bias)	Geringes Risiko.	Zitat: "Details of the initial study design have been published." (Brasel et al., 2008)
Other bias	Geringes Risiko.	Kommentar: Die Studie scheint weitgehend frei von anderen Ursachen für Bias

Tabelle 22 Charakteristika von Bulger 2011

Methoden	Randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie. Setting: präklinisch Follow-up: 28 Tage Das Ziel der Studie war, zu ermitteln, ob die präklinische Administration von hypertonen Flüssigkeiten das Überleben nach einer schweren Verletzung mit hämorrhagischem Schock verbessert. Die Studie wurde an 11 Kliniken in den USA und in Kanada von Mai 2006 bis August 2008 durchgeführt.
Teilnehmer	Einschlusskriterien Über 15-jährige Patienten nach einem Trauma, SBP \leq 70 mmHg oder SBP von 71–90 mmHg und HF \geq 108/min Ausschlusskriterien Schwangerschaft; präklinische CPR; Administration > 2000 mL Kristalloide oder beliebige Menge von Kolloiden oder Blutprodukten vor Studienbeginn; schwere Hypothermie; Verbrennungen; isoliertes penetrierendes SHT; kein intravenöser Zugang möglich; Verzögerung des Notrufs > 4 h Baseline Details Interventionsgruppe 1 HS (n = 256) Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 36,8 (16,1)

	Männlich: 80,1 %; weiblich: 19,9 % Initialer SBP, Mittelwert (SD), mmHg: 54,1 (35,3) Initiale HF, Mittelwert (SD), 1/min: 121,0 (17,6) Initialer GCS, Mittelwert (SD): 10,0 (5,0) ISS, Mittelwert (SD): 24,2 (17,3) RTS, Mittelwert (SD): 5,2 (2,2) Kontrollgruppe NS (n = 376) Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 36,2 (16,4) Männlich: 77,4 %; weiblich: 16,4 % Initialer SBP, Mittelwert (SD), mmHg: 58,1 (32,2) Initiale HF, Mittelwert (SD), 1/min: 120,2 (18,3) Initialer GCS, Mittelwert (SD): 9,8 (5,0) ISS, Mittelwert (SD): 23,9 (18,3) RTS, Mittelwert (SD): 5,2 (2,0)	
Interventionen	Nach Eintreffen des Rettungsdienstes einmalige, intravenöse, als Bolus applizierte Gabe von: 1. 250 mL 7,5 % NaCl 2. 250 mL 7,5 % NaCl / 6 % Dextran 70 3. 250 mL 0,9 % NaCl	
Endpunkte	Primär: Überleben (28 d) Sekundär: Infusions- und Blutproduktbedarf (24 h), Organdysfunktion, ARDS (28 d), ARDS-freies Überleben (28 d), GOSE (Entlassung/28 d), nosokomiale Infektionen, Tage ohne maschinelle Beatmung (28 d), Tage außerhalb ICU (28 d), Tage außerhalb Krankenhaus (28 d)	
Notizen	Die Autoren erklären, keine Interessenskonflikte zu haben	
Bewertung des Biasrisikos (Risk of bias)		
Bias Domäne	Bewertung	Begründung der Bewertung
Random sequence generation (selection bias)	Geringes Risiko.	Zitat: "Study fluids (...) were shipped to a single distribution center where they were labeled with a randomly generated numeric code."
Allocation concealment (selection bias)	Geringes Risiko.	Zitat: "Patients were individually randomized by administration of a blinded bag of study fluid."
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Geringes Risiko.	Zitat: "double-blind"; "All (study fluids) were provided in identical intravenous bags"
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Geringes Risiko.	Zitat: "All care providers, investigators, and patients remained blinded to the treatment assignment."
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Geringes Risiko.	
Incomplete outcome data (attrition bias) Short-term outcomes	Geringes Risiko.	Zitat: "intent-to-treat" Kommentar: Kein Unterschied in Drop-outs (2 Patienten Lost-

Incomplete outcome data (attrition bias) Long-term outcomes	Geringes Risiko.	to-Follow-up, HS 1 / NS 1)
Selective reporting (reporting bias)	Geringes Risiko.	Zitat: "Details of the initial study design have been previously published." (Brasel et al., 2008)
Other bias	Geringes Risiko.	Kommentar: Die Studie scheint weitgehend frei von anderen Ursachen für Bias

Tabelle 23 Charakteristika von Cooper 2004

Methoden	Randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie. Setting: präklinisch Follow-up: 6 Monate Das Ziel der Studie war, zu ermitteln, ob die präklinische Administration von hypertonen Flüssigkeiten das neurologische Outcome nach schwerem SHT verbessert. Die Studie wurde an 12 Kliniken in Australien von Dezember 1998 bis April 2002 durchgeführt.
Teilnehmer	Einschlusskriterien Über 18-jährige Patienten, die präklinisch alle Bedingungen erfüllen: GCS < 9 aufgrund eines SHT, SBP < 100 mmHg Ausschlusskriterien Penetrierendes Trauma; Schwangerschaft; Fehlen eines intravenösen Zugangs; präklinisch schon bekannte schwerwiegende Vorerkrankungen; periphere Ödeme; Fehlen eines Sinusrhythmus Baseline Details Interventionsgruppe HS (n = 114) Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 38 (19) Männlich: 66 %; weiblich: 34 % Initialer GCS, Median (IQR): 4 (3–7) ISS, Median (IQR): 48 (41–57) Head AIS, Median (IQR): 4 (3–5) Kontrollgruppe RL (n = 115) Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 37 (19) Männlich: 66 %; weiblich: 34 % Initialer GCS, Median (IQR): 4 (3–7) ISS, Median (IQR): 50 (41–66) Head AIS, Median (IQR): 4 (3–5)
Interventionen	Nach Eintreffen des Rettungsdienstes einmalige, intravenöse, als Bolus mit maximaler Infusionsgeschwindigkeit applizierte Gabe von: 1. 250 mL 7,5 % NaCl 2. 250 mL Ringer-Laktat
Endpunkte	Primär: GOSE nach 6 Monaten Sekundär: erster ICP und CPP, Zeit von erhöhtem ICP und

	inadäquatem CPP, schlechteste Oxygenierung (PaO ₂ /FiO ₂), Dauer der inotropen Unterstützung und maschinellen Beatmung	
Notizen	Keine Interessenskonflikte durch Finanzierung	
Bewertung des Biasrisikos (Risk of bias)		
Bias Domäne	Bewertung	Begründung der Bewertung
Random sequence generation (selection bias)	Geringes Risiko.	Zitat: "randomization in blocks of 4"; "computer-randomized"
Allocation concealment (selection bias)	Geringes Risiko.	Zitat: "Sequentially numbered"; "externally identical intravenous bags"
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Geringes Risiko.	Zitat: "externally identical intravenous bags"
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Geringes Risiko.	Zitat: "Patients, paramedics, treating physicians, and study coordinators were all blinded to treatment allocation, which was concealed."
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Geringes Risiko.	
Incomplete outcome data (attrition bias) Short-term outcomes	Geringes Risiko.	Zitat: "modified intention-to-treat"; "1 withdrew consent"; "2 lost to follow-up"
Incomplete outcome data (attrition bias) Long-term outcomes	Geringes Risiko.	
Selective reporting (reporting bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Kein Studienprotokoll verfügbar
Other bias	Geringes Risiko.	Kommentar: Die Studie scheint weitgehend frei von anderen Ursachen für Bias

Tabelle 24 **Charakteristika von Cottenceau 2011**

Methoden	Randomisierte, kontrollierte Studie. Setting: ICU Follow-up: 6 Monate Das Ziel der Studie war, das neurologische Outcome sowie metabolische und hämodynamische Effekte von HS und Mannitol auf Patienten mit posttraumatischer ICP-Erhöhung zu vergleichen. Die Studie wurde an 2 Universitätskliniken in Frankreich durchgeführt. Dauer der Studie nicht angegeben.	
Teilnehmer	Einschlusskriterien Über 16-jährige Patienten mit SHT, GCS ≤ 8, ICP-Monitoring und maschineller Beatmung Ausschlusskriterien Zerebrovaskuläre Erkrankung; bilateral fixiert dilatierte Pupillen bei Aufnahme; hypovolämischer Schock Baseline Details Interventionsgruppe HS (n = 22 mit 72 Episoden) Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 42,7 (19,9) Männlich: n. a.; weiblich: n. a. Initialer GCS, Median (95 %-KI): 5 (4–7) ICP-Monitoring, Mittelwert (SD), Tage: 3,7 (2,4) Mittellinienverlagerung > 5mm: 36,4 % Kontrollgruppe Mannitol (n = 25 mit 93 Episoden) Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 36,1 (16,8) Männlich: n. a.; weiblich: n. a. Initialer GCS, Median (95 %-KI): 7 (5–8) ICP-Monitoring, Mittelwert (SD), Tage: 3,8 (1,8) Mittellinienverlagerung > 5mm: 52 %	
Interventionen	Bei einer ICP-Erhöhung (> 15 mmHg) einmalige, intravenöse, über 20 min infundierte Applikation von: 1. 2 mL/kg KG 7,5 % NaCl 2. 4 mL/kg KG 20 % Mannitol Die Patienten erhielten bei jeder Episode von erhöhtem ICP wieder die gleiche durch Randomisierung zugewiesene Therapie	
Endpunkte	Primär: GOS nach 6 Monaten Sekundär: ICP, MAP, CPP, zerebraler Blutfluss, arteriovenöse Sauerstoffdifferenz, Stoffwechselraten von O ₂ /Glucose/Laktat, Na, Hb, Hkt, BUN (30 min/120 min)	
Notizen	Es wurden nur ICP-Erhöhgungen der ersten drei Tage ausgewertet, um eine Überbewertung von längeren Krankheitsverläufen zu vermeiden Keine Interessenskonflikte durch Finanzierung	
Bewertung des Biasrisikos (Risk of bias)		
Bias Domäne	Bewertung	Begründung der Bewertung
Random sequence generation (selection bias)	Geringes Risiko.	Zitat: “A computer-generated random-number table was used”; “blocks of four”

Allocation concealment (selection bias)	Geringes Risiko.	Zitat: "to assign each consecutive envelope"; "sealed envelopes"
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Hohes Risiko.	Kommentar: keine Verblindung durchgeführt
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Eine Verzerrung durch unverblindete Erhebung objektiv messbarer Endpunkte erscheint unwahrscheinlich.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Hohes Risiko.	Kommentar: keine Verblindung durchgeführt
Incomplete outcome data (attrition bias) Short-term outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Alle 47 Patienten waren bis zum 6-Monats-Follow-up in der Studie
Incomplete outcome data (attrition bias) Long-term outcomes	Geringes Risiko.	
Selective reporting (reporting bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Kein Studienprotokoll verfügbar
Other bias	Hohes Risiko.	Kommentar: Niedrigere GCS-Ausgangswerte in HS-Gruppe als in Mannitol-Gruppe

Tabelle 25 **Charakteristika von Du 2017**

Methoden	Randomisierte, kontrollierte Studie. Setting: ICU Follow-up: n. a. Das Ziel der Studie war die Effektivität äquiosmolarer Dosierungen von HS und Mannitol bei Patienten mit schwerem SHT zu vergleichen. Die Studie wurde auf einer Intensivstation einer Universitätsklinik in China von Oktober 2013 bis Juni 2016 durchgeführt.
Teilnehmer	Einschlusskriterien 18- bis 60-jährige Patienten mit einem schweren SHT in den ersten 6 h nach dem Trauma Ausschlusskriterien Schwere Verletzungen thorakaler oder abdominalen Organe, offenes SHT, schwere kardiale, hepatische oder renale Erkrankungen, unkontrollierbare Hypertonie, Elektrolytstörungen Baseline Details Interventionsgruppe HS (n = 65) Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 38,8 (9,9) Männlich: 53,8 %; weiblich: 43,2 % Initialer GCS, Mittelwert (SD): 5,5 (1,4) Kontrollgruppe NS (n = 67) Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 41,3 (8,5) Männlich: 61,2 %; weiblich: 38,8 %

	Initialer GCS, Mittelwert (SD):5,8 (1,1)	
Interventionen	Bei einer ICP-Erhöhung (> 20 mmHg) einmalige, intravenöse Applikation von: 1. 5,4 mL/kg KG 3 % NaCl (über 60 min) 2. 5,0 mL/kg KG 20 % Mannitol (2 g/min) Bei unzureichendem Effekt wurde HS wiederholt bei einem Serum-Natrium < 155 mmol/L, Mannitol frühestens nach 8 h.	
Endpunkte	Primär: Zeit bis zum Wirkbeginn, Änderung des ICP (Nadir), Wirkdauer, Dauer der ICP-Erhöhung pro Tag (ICP > 25 mmHg), Pressure times Time Dose Sekundär: ICU-Verweildauer, Mortalität, GOS (Zeitpunkt nicht angegeben)	
Notizen	Keine Aussage zu Interessenskonflikten oder Finanzierung vorhanden	
Bewertung des Biasrisikos (Risk of bias)		
Bias Domäne	Bewertung	Begründung der Bewertung
Random sequence generation (selection bias)	Geringes Risiko.	Kommentar: Zufallstabellen verwendet
Allocation concealment (selection bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Methode der Gruppenzuweisung nicht beschrieben
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Hohes Risiko.	Kommentar: keine Verblindung durchgeführt
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Eine Verzerrung durch unverblindete Erhebung objektiv messbarer Endpunkte erscheint unwahrscheinlich.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Hohes Risiko.	Kommentar: keine Verblindung durchgeführt
Incomplete outcome data (attrition bias) Short-term outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Kein Patient Lost-to-Follow-up
Incomplete outcome data (attrition bias) Long-term outcomes	Geringes Risiko.	
Selective reporting (reporting bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Kein Studienprotokoll verfügbar
Other bias	Geringes Risiko.	Kommentar: Die Studie scheint weitgehend frei von anderen Ursachen für Bias

Tabelle 26 **Charakteristika von Fisher 1992**

Methoden	Randomisierte, placebo-kontrollierte Crossover-Doppelblindstudie. Setting: ICU Follow-up: jeweils 2 h nach einer Episode erhöhten ICPs Das Ziel der Studie war, die akuten Therapieeffekte von HS auf Kinder mit erhöhtem ICP nach SHT zu messen. Die Studie wurde in der Intensivstation einer Level I Trauma Center Kinderklinik in den USA von April 1987 bis Dezember 1998 durchgeführt.	
Teilnehmer	Einschlusskriterien Patienten des pädiatrischen Trauma Centers mit einem SHT mit ICP > 15 mmHg oder CPP < 50 mmHg, jeweils > 5 min trotz Hyperventilation und Mannitoltherapie Ausschlusskriterien n. a. Baseline Details (n = 18) Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 8,3 (4,0) Männlich: n. a.; weiblich: n. a. Initialer GCS, Median (IQR): 6 (3,25–7) ISS, Median (IQR): 26,5 (20–33) TS, Median (IQR): 10 (7,25–12) Interventionsgruppe HS (n = 18 mit 18 Episoden) Kontrollgruppe NS (n = 18 mit 18 Episoden)	
Interventionen	Die ersten zwei Male nach Erfüllen der Einschlusskriterien (ICP > 15 mmHg oder CPP < 50 mmHg, jeweils > 5min) erhielten die Patienten jeweils beide Therapien in randomisierter Reihenfolge: 1. 10 mL/kg KG 3 % NaCl 2. 10 mL/kg KG 0,9 % NaCl	
Endpunkte	Primär: ICP (Durchschnitt bis 2 h nach Therapie), ICP-Area under Curve Sekundär: Serum-Natrium, PaCO ₂ , Serum-Osmolalität, CPP (jeweils 30 min/120 min)	
Notizen	Drei Patienten erhielten eine geringere Dosierung (6,5–8,5 mL/kg KG) aufgrund von hohem arteriellen Druck und ZVD Keine Aussage zu Interessenskonflikten vorhanden	
Bewertung des Biasrisikos (Risk of bias)		
Bias Domäne	Bewertung	Begründung der Bewertung
Random sequence generation (selection bias)	Unklares Risiko.	Zitat: “randomized” Kommentar: Methode der Randomisierung nicht beschrieben
Allocation concealment (selection bias)	Unklares Risiko.	Zitat: “Each patient received one bolus of each saline concentration administered in a blinded, randomized fashion.” Kommentar: Methode der Gruppenzuweisung nicht beschrieben

Blinding of participants and personnel (performance bias)	Geringes Risiko.	Zitat: "double-blind"
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Geringes Risiko.	Zitat: "double-blind"
Objective outcomes		
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Geringes Risiko.	
Subjective outcomes		
Incomplete outcome data (attrition bias)	Geringes Risiko.	Kommentar: Kein Patient Lost-to-Follow-up, keine Langzeit-Outcomes erhoben
Short-term outcomes		
Incomplete outcome data (attrition bias)	Geringes Risiko.	
Long-term outcomes		
Selective reporting (reporting bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Kein Studienprotokoll verfügbar
Other bias	Geringes Risiko.	Kommentar: Die Studie scheint weitgehend frei von anderen Ursachen für Bias

Tabelle 27 Charakteristika von Francony 2008

Methoden	<p>Randomisierte, kontrollierte Studie.</p> <p>Setting: ICU</p> <p>Follow-up: 2 h</p> <p>Das Ziel der Studie war, die Effekte äquiosmolarer Dosen von 20 % Mannitol und 7,45 % HS in der Behandlung von Patienten mit anhaltend erhöhtem ICP zu vergleichen.</p> <p>Die Studie wurde in 2 Intensivstationen einer Universitätsklinik in Frankreich von Oktober 2002 bis Juni 2005 durchgeführt.</p>
Teilnehmer	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Über 18-jährige Patienten mit einer schweren zerebralen Verletzung (Trauma, Stroke), intraparenchymaler ICP-Messung und anhaltend hohem ICP > 20 mmHg; > 10 min; Serum-Osmolalität 280–320 mOsm/kg</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Unmittelbar bevorstehende OP; vorherige dekompressive Kraniektomie; Liquordrainage; instabile respiratorische und hämodynamische Bedingungen; oligurisches akutes Nierenversagen; Hb < 100 g/L; Mannitol oder HS in den letzten 6 h; begleitende Therapie mit Thiopental</p> <p>Baseline Details</p> <p>Interventionsgruppe HS (n = 10)</p> <p>Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 37 (16)</p> <p>Männlich: 90 %; weiblich: 10 %</p> <p>Initialer GCS, Mittelwert (SD): 7 (2)</p> <p>SHT: 80 %</p> <p>Trauma bis Therapie, Mittelwert (SD), Tage: 5 (4)</p> <p>Intakte zerebrale Autoregulation: 100 %</p>

	Kontrollgruppe Mannitol (n = 10) Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 43 (11) Männlich: 70 %; weiblich: 30 % Initialer GCS, Mittelwert (SD): 8 (2) SHT: 90 % Trauma bis Therapie, Mittelwert (SD), Tage: 6 (3) Intakte zerebrale Autoregulation: 90 %	
Interventionen	Bei einer ICP-Erhöhung (> 20 mmHg; > 10 min) einmalige, zentralvenös, als Bolus über 20 min applizierte Gabe von 255 mOsm, entsprechend: 3. 100 mL 7,45 % NaCl 4. 231 mL 20 % Mannitol	
Endpunkte	ICP, MAP, CPP, Strömungsgeschwindigkeiten in A. cerebri media, pBtO ₂ , Serum-Osmolarität (30 min, 60 min, 90 min, 120 min); Serum-Natrium, Urinausscheidung (120 min)	
Notizen	Die Applikation von 6 % HES war bei einem Abfall des MAP > 10 % während der Studie erlaubt Keine Interessenskonflikte angegeben	
Bewertung des Biasrisikos (Risk of bias)		
Bias Domäne	Bewertung	Begründung der Bewertung
Random sequence generation (selection bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Methode der Randomisierung nicht beschrieben
Allocation concealment (selection bias)	Geringes Risiko.	Zitat: “the patient was assigned by randomization using sealed, numbered envelopes”
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Hohes Risiko.	Zitat: “Because the two treatments were of different volumes, it was not possible to blind their administration.”
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Eine Verzerrung durch unverblindete Erhebung objektiv messbarer Endpunkte erscheint unwahrscheinlich.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Keine subjektiven Endpunkte erhoben
Incomplete outcome data (attrition bias) Short-term outcomes	Geringes Risiko.	Zitat: “No patient was excluded during the study.” Kommentar: Keine Langzeit-Outcomes erhoben
Incomplete outcome data (attrition bias) Long-term outcomes	Geringes Risiko.	
Selective reporting (reporting bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Kein Studienprotokoll verfügbar
Other bias	Geringes Risiko.	Kommentar: Die Studie scheint weitgehend frei von anderen Ursachen für Bias

Tabelle 28 **Charakteristika von Ghafari 2008**

Methoden	Randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie. Setting: Notaufnahme Follow-up: 1 h Das Ziel der Studie war, die hämodynamischen Effekte von HS und Ringer-Laktat zur Volumentherapie von Patienten im hämorrhagischen Schock zu vergleichen. Die Studie wurde in der Notaufnahme eines Lehrkrankenhauses im Iran von September 2005 bis September 2006 durchgeführt.	
Teilnehmer	Einschlusskriterien Erwachsene Patienten mit hämorrhagischem Schock (HF > 120/min, MAP < 80 mmHg, AF 30–40/min, verminderte Blutdruckamplitude, eingeschränktes Bewusstsein) Ausschlusskriterien Renale oder kardiale Vorerkrankungen; begleitend septischer oder kardiogener Schock; Schwangerschaft; maschinelle Beatmung Baseline Details Interventionsgruppe HS (n = 30) Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 44,00 (12,0) Männlich: 70 %; weiblich: 30 % Gastrointestinale Blutung: 60 %; Trauma: 40 % Kontrollgruppe RL (n = 30) Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 44,0 (13,0) Männlich: 70 %; weiblich: 30 % Gastrointestinale Blutung: 70 %; Trauma: 30 %	
Interventionen	Nach Randomisierung intravenöse, als Bolus über 10–15 min applizierte Gabe von: 1. 4 mL/kg KG 5 % NaCl über 10–15 min 2. 20 mL/kg KG Ringer-Laktat über 10–15 min Anschließend jeweils kontinuierlich 10 mL/kg KG/h Ringer-Laktat	
Endpunkte	MAP, HF, ZVD, HCO ₃ , pH, PaCO ₂ (jeweils 15/30/45/60 min)	
Notizen	Keine Aussage zu Interessenskonflikten oder Finanzierung vorhanden	
Bewertung des Biasrisikos (Risk of bias)		
Bias Domäne	Bewertung	Begründung der Bewertung
Random sequence generation (selection bias)	Geringes Risiko.	Zitat: “computerized randomization program”
Allocation concealment (selection bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Methode der Gruppenzuweisung nicht beschrieben
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Geringes Risiko.	Zitat: “double-blind” Kommentar: durchgeführt
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Eine Verzerrung durch unverblindete Erhebung objektiv messbarer Endpunkte erscheint unwahrscheinlich.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Keine subjektiven Endpunkte erhoben

Incomplete outcome data (attrition bias)	Geringes Risiko.	Kommentar: Alle eingeschlossenen Patienten ausgewertet, keine Langzeit-Outcomes erhoben
Short-term outcomes		
Incomplete outcome data (attrition bias)	Geringes Risiko.	Kommentar: Alle eingeschlossenen Patienten ausgewertet, keine Langzeit-Outcomes erhoben
Long-term outcomes		
Selective reporting (reporting bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Kein Studienprotokoll verfügbar
Other bias	Geringes Risiko.	Kommentar: Die Studie scheint weitgehend frei von anderen Ursachen für Bias

Tabelle 29 **Charakteristika von Han 2015**

Methoden	<p>Randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudie.</p> <p>Setting: Notaufnahme</p> <p>Follow-up: 28 Tage</p> <p>Das Ziel der Studie war, die Therapieeffekte und die Sicherheit von 3 % HS, 7,5 % HS und Ringer-Laktat zu vergleichen.</p> <p>Die Studie wurde in der Notaufnahme eines Krankenhauses der Maximalversorgung in China von Dezember 2008 bis Februar 2012 durchgeführt.</p>
Teilnehmer	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Über 15-jährige Patienten nach einem Trauma, SBP \leq 70 mmHg oder SBP von 71–90 mmHg und HF \geq 108/min</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Zeit seit Trauma > 4 h; schwere Hypothermie; Katecholamintherapie; Administration > 2000 mL Kristalloide vor Studienbeginn; laufende CPR; schwere kardiorespiratorische Insuffizienz; Schwangerschaft; SHT; Tod innerhalb 1 h nach Intervention</p> <p>Baseline Details</p> <p>Interventionsgruppe 1 7,5 % HS (n = 80)</p> <p>Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 48 (3,1)</p> <p>Männlich: 81,3 %; weiblich: 18,7 %</p> <p>Schockindex, Mittelwert (SD): 1,6 (0,3)</p> <p>Zeit seit Trauma, Mittelwert (SD), h: 1,2 (0,8)</p> <p>ISS, Mittelwert (SD): 15,6 (3,1)</p> <p>RTS, Mittelwert (SD): 8,3 (1,3)</p> <p>Interventionsgruppe 2 3 % HS (n = 82)</p> <p>Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 45 (0,5)</p> <p>Männlich: 74,4 %; weiblich: 15,6 %</p> <p>Schockindex, Mittelwert (SD): 1,5 (0,2)</p> <p>Zeit seit Trauma, Mittelwert (SD), h: 1,4 (0,6)</p> <p>ISS, Mittelwert (SD): 18,5 (2,5)</p> <p>RTS, Mittelwert (SD): 8,4 (1,1)</p> <p>Kontrollgruppe RL (n = 84)</p> <p>Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 43 (9,5)</p> <p>Männlich: 75,0 %; weiblich: 25,0 %</p>

	Schockindex, Mittelwert (SD): 1,5 (0,2) Zeit seit Trauma, Mittelwert (SD), h: 1,0 (0,7) ISS, Mittelwert (SD): 16,5 (3,4) RTS, Mittelwert (SD): 7,9 (0,9)	
Interventionen	Einmalige, via V. femoralis oder V. jugularis interna, als Bolus über 10 min applizierte Gabe von: <div><div>1.</div>250 mL 7,5 % NaCl <div>2.</div>250 mL 3 % NaCl <div>3.</div>250 mL Ringer-Laktat</div>	
Endpunkte	Primär: MAP, HF (10/30/45/60 min) Sekundär: Ausgeschiedenes Volumen, infundiertes Volumen (1 h/24 h), EKs (24 h), Serum-Natrium, -Kalium, -Chlorid, -Osmolalität, Hkt, Hb (1 h/24 h), Tachykardie, Koagulopathie, akutes Nierenversagen, Lungenödem, Anaphylaxie, akute Herzinsuffizienz, transiente Hypotonie, ARDS, MODS, Überleben (24 h)	
Notizen	Die Autoren erklären, keine Interessenskonflikte zu haben	
Bewertung des Biasrisikos (Risk of bias)		
Bias Domäne	Bewertung	Begründung der Bewertung
Random sequence generation (selection bias)	Geringes Risiko.	Zitat: “random computer-generated”
Allocation concealment (selection bias)	Geringes Risiko.	Zitat: “Identical 250-mL intravenous bags that were labeled with a random computer-generated numeric code”; “administration of a blinded bag of study fluid”
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Geringes Risiko.	Zitat: “double-blind”; “Identical 250-mL intravenous bags”
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Geringes Risiko.	Zitat: “None of the doctors, nurses, surgeons, or anesthesiologists was aware of the bag contents until the end of the study.”
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Geringes Risiko.	
Incomplete outcome data (attrition bias) Short-term outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Gründe für den Ausschluss aus der Studie wurden berichtet und entsprachen den vorher definierten Ausschlusskriterien.
Incomplete outcome data (attrition bias) Long-term outcomes	Geringes Risiko.	
Selective reporting (reporting bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Kein Studienprotokoll verfügbar
Other bias	Geringes Risiko.	Kommentar: Die Studie scheint weitgehend frei von anderen Ursachen für Bias

Tabelle 30 **Charakteristika von Hendoui 2013**

Methoden	<p>Randomisierte, kontrollierte Studie.</p> <p>Setting: ICU</p> <p>Follow-up: 60 Tage</p> <p>Das Ziel der Studie war, die Effekte von Mannitol und HS mit den Applikationen als Bolus oder als kontinuierliche Infusion bei moderatem bis schwerem SHT auf S100B als neuroinflammatorischen Biomarker für die Schwere der zerebralen Schädigung zu vergleichen</p> <p>Die Studie wurde in 3 Intensivstationen im Iran von Oktober 2009 bis Mai 2011 durchgeführt.</p>
Teilnehmer	<p>Einschlusskriterien</p> <p>18- bis 65-jährige Patienten mit einem moderaten bis schweren SHT (GCS \leq 12), welche innerhalb von 24 h von der Notaufnahme auf eine Intensivstation verlegt wurden und einen Nachweis eines zerebralen Ödems im cCT hatten.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Penetrierende Kopfverletzung; Na > 160 mmol/L oder < 130 mmol/L; Osmolalität > 350 mOsm/kg; akutes Nierenversagen; Leberversagen; MAP \leq 60 mmHg; Herzinsuffizienz und Lungenödem; BMI > 25 kg/m²; psychiatrische oder neurologische Diagnosen; Schwangerschaft</p> <p>Baseline Details</p> <p>Interventionsgruppe 1 HS, Bolus (n = 11)</p> <p>Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 33,6 (13,05)</p> <p>Männlich: 100 %; weiblich: 0 %</p> <p>Initialer GCS, Mittelwert (SD): 8,1 (2,1)</p> <p>Initialer SOFA, Mittelwert (SD): 6,5 (1,5)</p> <p>Initialer APACHE II, Mittelwert (SD): 12,18 (5,9)</p> <p>Interventionsgruppe 2 HS, kontinuierlich (n = 12)</p> <p>Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 40,58 (16)</p> <p>Männlich: 92 %; weiblich: 18 %</p> <p>Initialer GCS, Mittelwert (SD): 6,4 (1,5)</p> <p>Initialer SOFA, Mittelwert (SD): 6,5 (2,4)</p> <p>Initialer APACHE II, Mittelwert (SD): 17,08 (4,6)</p> <p>Kontrollgruppe Mannitol (n = 10)</p> <p>Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 34,2 (9)</p> <p>Männlich: 60 %; weiblich: 40 %</p> <p>Initialer GCS, Mittelwert (SD): 6,5 (3,3)</p> <p>Initialer SOFA, Mittelwert (SD): 6,7 (2,2)</p> <p>Initialer APACHE II, Mittelwert (SD): 14,6 (5,4)</p>
Interventionen	<p>Applikation über ZVK:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 125 mL 5 % NaCl alle 6 h für 3 Tage 2. 500 mL 5 % NaCl kontinuierlich über 24 h für 3 Tage 3. 1 g/kg KG 20 % Mannitol über 20 min; Wiederholung alle 6 h mit 0,25–0,5 g/kg KG je nach GCS und CT-Befund <p>Die HS-Therapie wurde bei Na > 155 mmol/L gestoppt</p>

Endpunkte	Primär: ICU- und Krankenhausverweildauer; Mortalität (60 d) Sekundär: Serum-Na, GCS, SOFA, S100B (1 d/2 d/3 d)	
Notizen	Signifikant höhere Na- und niedrigere Osmolalität-Ausgangswerte in Interventionsgruppe 2 (HS-Bolus/HS-kontinuierlich/Mannitol): Na (SD), mmol/L: 141,55 (7,6)/146,33 (7,9)/138 (3,06); p = 0,02 Osm (SD), mOsm/kg: 307,82 (16,8)/288,42 (25,48)/310 (18,73); p = 0,03 Keine Aussage zu Interessenskonflikten oder Finanzierung vorhanden	
Bewertung des Biasrisikos (Risk of bias)		
Bias Domäne	Bewertung	Begründung der Bewertung
Random sequence generation (selection bias)	Geringes Risiko.	Zitat: "Six block randomization was applied"
Allocation concealment (selection bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Methode der Gruppenzuweisung nicht beschrieben
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Hohes Risiko.	Kommentar: keine Verblindung durchgeführt
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Eine Verzerrung durch unverblindete Erhebung objektiv messbarer Endpunkte erscheint unwahrscheinlich.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Keine subjektiven Endpunkte erhoben
Incomplete outcome data (attrition bias) Short-term outcomes	Hohes Risiko.	Zitat: "One in mannitol group died after 3 doses. One in bolus and one infusion of HS 5 % were misdiagnosed and 2 patients in bolus and one infusion of HS 5 % were received 2 doses of mannitol instead of HS." Kommentar: Ungleiche Verteilung der Ausschlussgründe; Überlebensdaten von 17 Patienten zensiert
Incomplete outcome data (attrition bias) Long-term outcomes	Hohes Risiko.	
Selective reporting (reporting bias)	Unklares Risiko.	
Other bias	Geringes Risiko.	Kommentar: Die Studie scheint weitgehend frei von anderen Ursachen für Bias

Tabelle 31 **Charakteristika von Huang 2014**

Methoden	Randomisierte, kontrollierte Studie. Setting: ICU Follow-up: bis ICU-Entlassung Das Ziel der Studie war, die Effekte von HS und Mannitol in äquimolaren Dosierungen zur Therapie erhöhten ICPs bei Patienten mit schwerem SHT zu vergleichen. Die Studie wurde in einer neurochirurgischen Intensivstation einer Klinik der Maximalversorgung in China von Oktober 2012 bis März 2013 durchgeführt.	
Teilnehmer	Einschlusskriterien Erwachsene Patienten mit einem schweren SHT, GCS ≤ 8 Ausschlusskriterien Hirntod; schwere kardiale, pulmonale, renale oder hepatische Funktionsstörungen, andere Organversagen; Fieber; Sputum; Elektrolytstörungen (Na ≤ 130 mmol/L) Baseline Details (n = 33 mit 237 Episoden) Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 36,5 (16,5) Männlich: n. a.; weiblich: n. a. Initialer GCS, Mittelwert (SD): 5,3 (n. a.) ISS Median (IQR): n. a. Head AIS, Median (IQR): n. a. Interventionsgruppe HS (n = n. a.) Kontrollgruppe Mannitol (n = n. a.)	
Interventionen	Bei Episoden von erhöhtem ICP (> 20 mmHg, > 5 min) wurde zentralvenös in äquimolaren Dosierungen als Bolus über 20 min appliziert: 1. 0,42 mL/kg KG 15 % NaCl 2. 2 mL/kg KG 20 % Mannitol	
Endpunkte	Veränderung des ICP (Nadir), Dauer von Therapie zum Nadir, Wirkdauer, Veränderung von CPP, MAP und ZVD (30 min), Serum-Natrium und -Osmolalität (1 h/3 h)	
Notizen	Finanzierung durch das gemeinnützige Zhejiang Technology Research Programm	
Bewertung des Biasrisikos (Risk of bias)		
Bias Domäne	Bewertung	Begründung der Bewertung
Random sequence generation (selection bias)	Geringes Risiko.	Zitat: “were given alternately, with the choice of the agent for the initial hypertensive event determined on a randomized basis.
Allocation concealment (selection bias)	Hohes Risiko.	Zitat: “alternately”; “20 % mannitol 2 mL/kg” ; “15 % saline 0,42 mL/kg” Kommentar: alternierende Therapie mit unterschiedlichen Volumina

Blinding of participants and personnel (performance bias)	Hohes Risiko.	Kommentar: Keine Verblindung möglich bei unterschiedlichen Volumina
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Eine Verzerrung durch unverblindete Erhebung objektiv messbarer Endpunkte erscheint unwahrscheinlich.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Keine subjektiven Endpunkte erhoben
Incomplete outcome data (attrition bias) Short-term outcomes	Hohes Risiko.	Kommentar: In der Mannitol-Gruppe wurden zwei Patienten ausgeschlossen, weil sich der ICP nicht unter 20 mmHg senken ließ. Nach Ausschluss und Umstellung auf HS wurde der ICP effektiv gesenkt. Eine Unterschätzung der Wirksamkeit von HS ist somit wahrscheinlich.
Incomplete outcome data (attrition bias) Long-term outcomes	Geringes Risiko.	Keine Langzeit-Outcomes erhoben
Selective reporting (reporting bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Kein Studienprotokoll verfügbar
Other bias	Geringes Risiko.	Kommentar: Die Studie scheint weitgehend frei von anderen Ursachen für Bias

Tabelle 32 Charakteristika von Ichai 2009

Methoden	<p>Randomisierte kontrollierte Studie.</p> <p>Setting: ICU</p> <p>Follow-up: 1 Jahr</p> <p>Das Ziel der Studie war, den Effekt einer auf Natrium-Laktat basierenden hyperosmolaren Kristalloidlösung verglichen mit Mannitol in der Therapie des erhöhten ICP zu untersuchen.</p> <p>Die Studie wurde in einer Intensivstation einer Universitätsklinik in Frankreich durchgeführt.</p> <p>Dauer der Studie nicht angegeben.</p>
Teilnehmer	<p>Einschlusskriterien</p> <p>18- bis 65-jährige Patienten mit einem isolierten SHT, GCS \leq 8 oder rapide Verschlechterung des neurologischen Befundes vor Aufnahme; < 8 h seit Trauma</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Schwangerschaft; neurochirurgische Intervention; Polytrauma; bilateral fixiert dilatierte Pupillen; längere präklinische Hypoxie oder Hypotonie; Rhinorrhoe; Hypernatriämie > 155 mmol/L; penetrierende Kopfverletzung; präklinisch Barbiturate, Steroide oder Osmotherapie</p>

	Baseline Details Interventionsgruppe HS (n = 17 mit 39 Episoden) Alter, Mittelwert (Standardfehler), Jahre: 37,6 (4,1) Männlich: 76,5 %; weiblich: 23,5 % Initialer GCS, Median (IQR): 4 (3,8–7) Kontrollgruppe Mannitol (n = 17 mit 30 Episoden) Alter, Mittelwert (Standardfehler), Jahre: 33,8 (3,6) Männlich: 64,7 %; weiblich: 35,3 % Initialer GCS, Median (IQR): 6 (4–8)	
Interventionen	Bei einer ICP-Erhöhung (> 25 mmHg; > 5 min) einmalige, intravenöse, als Bolus über 15 min applizierte Gabe von: <div><div>1.</div><div>1,5 mL/kg KG HS (Na⁺ 504 mmol/L, K⁺ 4 mmol/L, Cl⁻ 6,74 mmol/L, Ca⁺⁺ 1,36 mmol/L, Laktat 504,1 mmol/L, 1100 mOsm/L)</div></div> <div><div>2.</div><div>1,5 mL/kg KG 20 % Mannitol (1160 mOsm/L)</div></div> Therapiewechsel im Crossover-Design, falls 15 min nach Infusionsende keine ausreichende Wirkung eingetreten ist.	
Endpunkte	Primär: ICP (in der vierten Stunde nach Therapie) Sekundär: Anteil erfolgreich therapierter ICP-Erhöhlungen; neurologischer Status (1 Jahr)	
Notizen	Finanzierung durch Kalbiotech Pte. Ltd.	
Bewertung des Biasrisikos (Risk of bias)		
Bias Domäne	Bewertung	Begründung der Bewertung
Random sequence generation (selection bias)	Geringes Risiko.	Zitat: “randomly allocated”; “ratio of 5:5 in blocks of 10”
Allocation concealment (selection bias)	Geringes Risiko.	Zitat: “using sealed envelopes”
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Hohes Risiko.	Zitat: “Because of the specific metabolic effects of the two treatments (...), it was not possible to conduct a double-blind study”
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Geringes Risiko.	Zitat: “all data were analyzed in a blind manner including the 1-year neurological outcome evaluation”
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Geringes Risiko.	
Incomplete outcome data (attrition bias) Short-term outcomes	Geringes Risiko.	Zitat: “One patient in the M group (...) was lost to follow-up.”
Incomplete outcome data (attrition bias) Long-term outcomes	Geringes Risiko.	
Selective reporting (reporting bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Kein Studienprotokoll verfügbar
Other bias	Geringes Risiko.	Kommentar: Die Studie scheint weitgehend frei von anderen Ursachen für Bias

Tabelle 33 **Charakteristika von Ichai 2013**

Methoden	Randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudie. Setting: ICU Follow-up: 6 Monate Das Ziel der Studie war, den Effekt einer auf Natrium-Laktat basierenden kontinuierlich infundierten hyperosmolaren Kristalloidlösung verglichen mit isotoner Kochsalzlösung in der Prophylaxe eines erhöhten ICP zu untersuchen. Die Studie wurde in 2 Intensivstationen an 2 Universitätskliniken in Frankreich von Januar 2010 bis Juli 2011 durchgeführt.	
Teilnehmer	Einschlusskriterien 18- bis 65-jährige Patienten mit einem nicht penetrierenden schweren SHT, GCS ≤ 8, ICP-Monitoring in den ersten 12 h nach Trauma, stabile Bedingungen (Herz-Kreislauf, Ventilation, Sedierung, Osmolalität, Normothermie) Ausschlusskriterien Schwangerschaft; Asystolie, GCS = 3 mit bilateral fixiert dilatierten Pupillen; unmittelbar erforderliche OP; dekompressive Kraniektomie vor Studienaufnahme; Liquordrainage oder -fistel, schwere respiratorische, renale, hepatische oder kardiale Funktionsstörung; Hb < 10 g/dl; Hyperosmolalität > 320 mOsm/kg; Hybernatriämie > 155 mmol/L; vor Studienbeginn Mannitol, HS oder Barbiturate Baseline Details Interventionsgruppe HS (n = 30) Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 40 (18) Männlich: 93,3 %; weiblich: 6,7 % Initialer GCS, Median (IQR): 6 (4–8) Initialer ICP, Median (IQR): 15 (12–24) Kontrollgruppe NS (n = 30) Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 33 (15) Männlich: 86,7 %; weiblich: 13,3 % Initialer GCS, Median (IQR): 6 (5–7) Initialer ICP, Median (IQR): 16 (11–32)	
Interventionen	Intravenöse, über 48 h kontinuierlich infundierte Gabe von: 1. 0,5 mL/kg KG/h HS (Na ⁺ 504 mmol/L, K ⁺ 4 mmol/L, Cl ⁻ 6,74 mmol/L, Ca ⁺⁺ 1,36 mmol/L, Laktat 504,1 mmol/L, 1100 mOsm/L) 2. 1,5 mL/kg KG/h 0,9 % NaCl (308 mOsm/L)	
Endpunkte	Primär: Anzahl erhöhter ICP-Episoden in 48 h Sekundär: ICP-Area under Curve, CPP-Area under Curve, Volumen-, Natrium-, Chloridbilanz (jeweils 48 h), GOS (6 mo)	
Notizen	Ein Koautor war Mitglied der Innogene International Scientific Board of Advisors. Die anderen Autoren haben keine Interessenskonflikte.	
Bewertung des Biasrisikos (Risk of bias)		
Bias Domäne	Bewertung	Begründung der Bewertung
Random sequence generation (selection bias)	Geringes Risiko.	Zitat: “randomly assigned in a 1:1 ratio”; “using a

		computerized random-number generator list provided by a statistician not involved in patient recruitment or outcome assessment"
Allocation concealment (selection bias)	Geringes Risiko.	Zitat: "(...) assigned treatments, indiscernible in appearance and undisclosed in verbal or written reports."
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Geringes Risiko.	Zitat: "double-blind"; "ICU physicians and nurses were blinded to the assigned treatments"
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Eine Verzerrung durch unverblindete Erhebung objektiv messbarer Endpunkte erscheint unwahrscheinlich.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Geringes Risiko.	Zitat: "Neurological outcome was assessed via phone interview by a physician blinded to treatment group"
Incomplete outcome data (attrition bias) Short-term outcomes	Geringes Risiko.	Zitat: "None were excluded for loss during the 6-month neurological GOS follow-up."
Incomplete outcome data (attrition bias) Long-term outcomes	Geringes Risiko.	
Selective reporting (reporting bias)	Geringes Risiko.	Zitat: "The study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT 00995683"
Other bias	Geringes Risiko.	Kommentar: Die Studie scheint weitgehend frei von anderen Ursachen für Bias

Tabelle 34 Charakteristika von Jafari 2018

Methoden	Randomisierte, kontrollierte Studie. Setting: ICU Follow-up: bis Krankenhausentlassung Das Ziel der Studie war, die Inzidenz akuter Nierenschädigungen unter einer kontinuierlichen HS-Infusion mit und ohne Begleittherapie von Furosemid zu untersuchen. Die Studie wurde in einer Intensivstation einer Universitätsklinik im Iran von August 2016 bis Juli 2017 durchgeführt.	
Teilnehmer	Einschlusskriterien 18- bis 75-jährige Patienten mit einem SHT, GCS 7–13, mit Nachweis eines Hirnödems im cCT, Trauma ≤ 24 h zurückliegend Ausschlusskriterien Einklemmung, EF < 40 %, Serum-Natrium > 160 mmol/L oder < 130 mmol/L, Serum-Osmolalität > 350 mOsm/kg, ZVD > 15 mmHg, Lungenödem, Schock, akutes Nierenversagen, GFR < 80 mL/min, Leberversagen, Schwangerschaft Baseline Details Interventionsgruppe HS + Furosemid (n = 22) Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 45,3 (16,4) Männlich: 81,8 %; weiblich: 18,2 % Initialer GCS, Mittelwert (SD): 9,9 (2,0) Apache II, Mittelwert (SD): 11,6 (7,1) Kontrollgruppe HS (n = 21) Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 44,7 (17,7) Männlich: 90,5 %; weiblich: 9,5 % Initialer GCS, Mittelwert (SD): 9,7 (2,3) Apache II, Mittelwert (SD): 10,8 (4,0)	
Interventionen	Bei Indikation zur HS Therapie wurde 100 mL 5 % NaCl über 60 min, gefolgt von 20 mL/h für 72 h infundiert: <div><div>1.</div><div>HS + Furosemid (40 mg über 60 min, gefolgt von 0,05 mg/kg KG über 72 h)</div></div> <div><div>2.</div><div>HS</div></div> Die hyperosmolare Therapie wurde pausiert bei Osmolalität > 320 mOsm/kg oder Na > 157 mmol/L.	
Endpunkte	Primär: Serum-NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) und -Kreatinin, Inzidenz von AKI (täglich für 4 d) Sekundär: pH, MAP, ICU-Verweildauer, Krankenhausverweildauer, Überlebenszeit (alle 12 h für 72 h)	
Notizen	Keine Aussage zu Interessenskonflikten oder Finanzierung vorhanden	
Bewertung des Biasrisikos (Risk of bias)		
Bias Domäne	Bewertung	Begründung der Bewertung
Random sequence generation (selection bias)	Unklares Risiko.	Zitat: “were randomly assigned, using a simple randomization procedure” Kommentar: Methode der Randomisierung nicht beschrieben

Allocation concealment (selection bias)	Geringes Risiko.	Zitat: "The allocation sequence was concealed from the researcher enrolling and determining allocation by using sequentially numbered opaque envelopes."
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Hohes Risiko.	Zitat: "The neurosurgeon, healthcare providers, and data collectors were aware of the patients' allocations"
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Geringes Risiko.	Zitat: "the outcome assessors and data analysts remained blinde to [the patients' allocations]."
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Geringes Risiko.	
Incomplete outcome data (attrition bias) Short-term outcomes	Hohes Risiko.	Kommentar: 2 Patienten in HS+Furosemid-Gruppe und 4 Patienten in HS-Gruppe haben ohne Angabe von Gründen die randomisierte Therapie nicht erhalten.
Incomplete outcome data (attrition bias) Long-term outcomes	Hohes Risiko.	
Selective reporting (reporting bias)	Hohes Risiko.	Kommentar: Die im Studienprotokoll berichteten primären und sekundären Endpunkte stimmen nicht mit den berichteten überein.
Other bias	Hohes Risiko.	Zitat: "Patients with AKI (KDIGO criteria) had greater proportion received clindamycin (80 % vs. 29 %, respectively, p = 0.02)."

Tabelle 35 **Charakteristika von Jagannatha 2016**

Methoden	Randomisierte, kontrollierte Studie. Setting: ICU Follow-up: 6 Monate Das Ziel der Studie war, die Effektivität äquiosmolarer Dosen von HS und Mannitol zur Behandlung von posttraumatisch erhöhtem ICP zu vergleichen. Die Studie wurde in einer Intensivstation einer Klinik der Maximalversorgung in Indien durchgeführt. Dauer der Studie nicht angegeben.	
Teilnehmer	Einschlusskriterien 15- bis 70-jährige Patienten mit schwerem SHT, Trauma ≤ 24 h zurückliegend Ausschlusskriterien GCS = 3 und Fehlen von Hirnstammreflexen, Schwangerschaft, Rückenmarksverletzung, Polytrauma Baseline Details Interventionsgruppe HS (n = 18 mit 187 Episoden) Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 27 (8) Männlich: 88,9 %; weiblich: 11,1 % Initialer GCS, Median (IQR): 4 (4–5) Trauma bis Krankenhausaufnahme, Mittelwert (SD), h: 4,5 (3,2) Kontrollgruppe Mannitol (n = 20 mit 301 Episoden) Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 31 (13) Männlich: 90,0 %; weiblich: 10,0 % Initialer GCS, Median (IQR): 5 (4–6) Trauma bis Krankenhausaufnahme, Mittelwert (SD), h: 4,3 (3,6)	
Interventionen	Bei einer ICP-Erhöhung > 20mmHg wurde Liquor drainiert, bei Dauer > 10 min zusätzlich als Bolus über 5 min via ZVK: 3. 2,5 mL/kg KG 3 % NaCl 4. 2,5 mL/kg KG 20 % Mannitol Bei unzureichendem Effekt wurden maximal 3 Dosen desselben Medikaments appliziert. Die hyperosmolare Therapie wurde pausiert bei Osmolalität > 320 mOsm/kg oder Na > 160 mmol/L.	
Endpunkte	HF, MAP, ICP, CPP, Serum-Natrium, -Osmolalität und -Glukose (jeweils Mittelwert täglich für 6 d); tägliche Dauer ICP < 20 mmHg, Flüssigkeitsbilanz (jeweils täglich für 6 d), Katecholamintherapie (Anzahl, Dauer), Therapieerfolg (Anzahl), GCS (ICU-Entlassung, Krankenhausentlassung), ICU-Verweildauer, Krankenhausverweildauer, Krankenhausmortalität, GOS (dichotomisiert, ≥ 4, 6 Monate), Mortalität (6 Monate)	
Notizen	Keine Interessenskonflikte	
Bewertung des Biasrisikos (Risk of bias)		
Bias Domäne	Bewertung	Begründung der Bewertung
Random sequence generation (selection bias)	Geringes Risiko.	Zitat: “computer generated”

Allocation concealment (selection bias)	Geringes Risiko.	Zitat: "Each patient was recruited (...) based on a computer generated randomization chart."
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Hohes Risiko.	Kommentar: keine Verblindung durchgeführt
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Eine Verzerrung durch unverblindete Erhebung objektiv messbarer Endpunkte erscheint unwahrscheinlich.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Unklares Risiko.	Kommentar: Es ist unklar ob die 6-Monats-Langzeitergebnisse verblindet erhoben wurden.
Incomplete outcome data (attrition bias) Short-term outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: keine fehlenden Daten in den ersten 6 d, 6-mo-Lost-to-Follow-up vergleichbar (Mannitol: 20 %, HS:22 %)
Incomplete outcome data (attrition bias) Long-term outcomes	Geringes Risiko.	
Selective reporting (reporting bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Kein Studienprotokoll verfügbar
Other bias	Geringes Risiko.	Kommentar: Die Studie scheint weitgehend frei von anderen Ursachen für Bias

Tabelle 36 **Charakteristika von Jousi 2010**

Methoden	<p>Randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudie.</p> <p>Setting: präklinisch</p> <p>Follow-up: n. a.</p> <p>Das Ziel der Studie war, zu ermitteln, ob die präklinische Blutgasanalyse während der Schocktherapie von Traumapatienten nützliche Informationen über die Effizienz der Schocktherapie und der Gewebeoxygenierung liefern kann. Das zweite Ziel der Studie war, die Small-Volume-Resuscitation mit HS zu untersuchen.</p> <p>Die Studie wurde am Helikopter-Luftrettungsstandort von Helsinki in Finnland von 1999 bis 2002 durchgeführt.</p>
Teilnehmer	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Traumapatienten mit einem präklinischen Blutverlust > 1000 mL, geschätzt am Untersuchungsbefund oder Traumamechanismus (Polytrauma, penetrierendes Trauma, Beckenringfraktur, Verletzung eines großen proximalen Extremitätengefäßes)</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>> 500 mL Kristalloide vor Studienbeginn</p> <p>Baseline Details</p> <p>Interventionsgruppe HS (n = 17)</p> <p>Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 37 (18)</p> <p>Männlich: 71 %; weiblich: 29 %</p> <p>Initialer GCS, Mittelwert (SD): 12,6 (3,4)</p>

	ISS, Mittelwert (SD): 13,4 (9,5) RTS, Mittelwert (SD): 6,949 (1,302) Zeit Trauma bis Blutgasanalyse, Mittelwert (SD), min: 48 (21) Kontrollgruppe konventionelle Volumentherapie (n = 20) Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 50 (22) Männlich: 85 %; weiblich: 15 % Initialer GCS, Mittelwert (SD): 13,3 (3,1) ISS, Mittelwert (SD): 16,5 (13,3) RTS, Mittelwert (SD): 7,680 (0,369) Zeit Trauma bis Blutgasanalyse, Mittelwert (SD). min: 45 (23)	
Interventionen	In zwei Gruppen (Basenüberschuss ≤ -3,0 mmol/L und Basenüberschuss > -3,0 mmol/L) wurden die Patienten durch Randomisierung einer der beiden Therapien zugewiesen: <div><div>1. 300 mL 7,5 % NaCl</div><div>2. Konventionelle Volumentherapie: Kristalloide und/oder Kolloide nach Maßgabe des Arztes: (jeweils n = Anzahl der Patienten, Mittelwert, Spannweite) Daten fehlen, n = 4 Ringer-Acetat, n = 16, 790mL, 300–1300mL Zusätzlich Kolloide, n = 7, 380mL, 150–500mL</div></div>	
Endpunkte	Mortalität (ohne Zeitangabe, wahrscheinlich Krankenhausmortalität); transfundierte EKs (24 h); ICU- und Krankenhausverweildauer; SBP, HF, Basenüberschuss, pH, Hb (jeweils an Unfallstelle, bei Krankenhausaufnahme, Veränderung von Unfallstelle zur Krankenhausaufnahme); Laktat (bei Krankenhausaufnahme)	
Notizen	Die Autoren erklären, keine Interessenskonflikte zu haben	
Bewertung des Biasrisikos (Risk of bias)		
Bias Domäne	Bewertung	Begründung der Bewertung
Random sequence generation (selection bias)	Unklares Risiko.	Zitat: “randomised” Kommentar: Methode der Randomisierung nicht beschrieben
Allocation concealment (selection bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Methode der Gruppenzuweisung nicht beschrieben
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Hohes Risiko.	Kommentar: Keine Verblindung durchgeführt
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Eine Verzerrung durch unverblindete Erhebung objektiv messbarer Endpunkte erscheint unwahrscheinlich.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Keine subjektiven Endpunkte erhoben
Incomplete outcome data (attrition bias) Short-term outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Wahrscheinlich keine fehlenden Daten in Kurzzeit-Outcomes

Incomplete outcome data (attrition bias) Long-term outcomes	Unklares Risiko.	Kommentar: Keine Aussage zum Umgang mit fehlenden Daten vorhanden
Selective reporting (reporting bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Kein Studienprotokoll verfügbar
Other bias	Geringes Risiko.	Kommentar: Die Studie scheint weitgehend frei von anderen Ursachen für Bias

Tabelle 37 Charakteristika von Lumba-Brown 2014

Methoden	Randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie. Setting: Notaufnahme Follow-up: 3 Tage Das Ziel der Studie war, zu untersuchen, ob 3 % HS die Symptome eines leichten SHT bei Kindern verbessern kann. Die Studie wurde in der pädiatrischen Notaufnahme einer Universitätsklinik in den USA von Oktober 2010 bis Oktober 2011 durchgeführt.	
Teilnehmer	Einschlusskriterien 4- bis 17-jährige Patienten mit einem geschlossenen SHT, GCS ≥ 14, Schmerz als Symptom des SHT, negatives cCT auf intrakranielle Pathologien Ausschlusskriterien Polytrauma; kardiale, neurologische oder renale Vorerkrankungen; Anfall; Medikation mit Narkotika, Schwangerschaft Baseline Details Interventionsgruppe HS (n = 23) Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 12,1 (2,5) Männlich: 74 %; weiblich: 26 % Initialer SBP, Mittelwert (SD), mmHg:119 (4) Vorherige Analgetikaadministration: 22 % Kontrollgruppe NS (n = 21) Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 11,9 (3) Männlich: 52 %; weiblich: 48 % Initialer SBP, Mittelwert (SD), mmHg:117 (4) Vorherige Analgetikaadministration: 10 %	
Interventionen	Nach Randomisierung einmalige, intravenöse, als Bolus über 1 h applizierte Gabe von: <div><div>1.</div><div>10 mL/kg KG 3 % NaCl (max. 1000 mL)</div></div> <div><div>2.</div><div>10 mL/kg KG 0,9 % NaCl (max. 1000 mL)</div></div>	
Endpunkte	Primär: selbst-berichtete Veränderung des Schmerzes (sofort nach Inf./2–3 d) Sekundär: Übelkeit, Erbrechen, Aphasie, Bewusstlosigkeit (2–3 d)	
Notizen	Keine Interessenskonflikte	
Bewertung des Biasrisikos (Risk of bias)		
Bias Domäne	Bewertung	Begründung der Bewertung
Random sequence generation (selection bias)	Geringes Risiko.	Zitat: “computerized randomization plan generator

		using randomly permuted blocks”
Allocation concealment (selection bias)	Geringes Risiko.	Zitat: “The allocation sequence was concealed from the enrolling researchers utilizing sequentially numbered, opaque, sealed envelopes, which were enclosed smaller envelopes containing the designated treatment arm.”
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Geringes Risiko.	Zitat: “double-blind”; “Personnel involved in the care (...) were blinded (...)”; “using identically sized intravenous fluid bags”
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Geringes Risiko.	Zitat: „Researchers were blinded to analysis until enrollment was completed“
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: verblindete Patienten erfassten selbst die Endpunkte anhand der validierten Wong-Baker FACES Pain Rating Scale
Incomplete outcome data (attrition bias) Short-term outcomes	Geringes Risiko.	Zitat: “intention-to-treat”; “Lost to follow-up (n = 0)” Kommentar: Keine Langzeit-Outcomes erhoben
Incomplete outcome data (attrition bias) Long-term outcomes	Geringes Risiko.	
Selective reporting (reporting bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Das Studienprotokoll wurde erst nach Studienende veröffentlicht (NCT01612494)
Other bias	Geringes Risiko.	Kommentar: Die Studie scheint weitgehend frei von anderen Ursachen für Bias

Tabelle 38 **Charakteristika von Mao 2007**

Methoden	Randomisierte, kontrollierte Studie. Setting: ICU Follow-up: 6 Stunden Ziel dieser Studie war es, die klinische Wirksamkeit von 3 % HS und Mannitol bei der Reduzierung eines erhöhten ICP aufgrund eines SHT zu vergleichen. Die Studie wurde in einer Intensivstation einer Universitätsklinik in China durchgeführt. Dauer der Studie nicht angegeben.	
Teilnehmer	Einschlusskriterien Patienten mit einem schweren SHT nach dekompressiver Kraniektomie Ausschlusskriterien Fieber; Anurie; Verbrennung; kardiale, pulmonale, hepatische Organdysfunktion, Hyponatriämie (< 130 mmol/L) Baseline Details (n = 14) Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 36,3 (3,8) Männlich: n. a.; weiblich: n. a. Initialer GCS, Median (IQR):n. a. Interventionsgruppe HS (n = 14 mit 28 Episoden) Kontrollgruppe Mannitol (n = 14 mit 28 Episoden)	
Interventionen	Bei einer ICP-Erhöhung (> 20 mmHg, > 5 min) zentralvenöse, über 15 min infundierte Applikation von: 1. 300 mL 3 % NaCl 2. 250 mL 20 % Mannitol Die dritte Infusion wurde erneut randomisiert, für die zweite und vierte Infusion wurde das jeweils andere Osmotherapeutikum verwendet.	
Endpunkte	ICP, MAP, CPP (30 min/1 h /2 h/3 h/4 h/5 h/6 h), Therapieversagen (Anzahl), Zeit von der Infusion zum Nadir, Wirkdauer, Serum-Natrium, -Osmolalität (3 h/6 h), Urinausscheidung (30 min/1 h/2 h/3 h)	
Notizen	Keine Aussage zu Interessenskonflikten oder Finanzierung vorhanden.	
Bewertung des Biasrisikos (Risk of bias)		
Bias Domäne	Bewertung	Begründung der Bewertung
Random sequence generation (selection bias)	Geringes Risiko.	Kommentar: Zufallstabellen verwendet
Allocation concealment (selection bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Methode der Gruppenzuweisung nicht beschrieben
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Hohes Risiko.	Kommentar: keine Verblindung durchgeführt
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Geringes Risiko.	Kommentar: Eine Verzerrung durch unverblindete Erhebung
Objective outcomes		objektiv messbarer Endpunkte erscheint unwahrscheinlich.

Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Keine subjektiven Endpunkte erhoben
Incomplete outcome data (attrition bias) Short-term outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Keine fehlenden Daten. Keine Langzeit-Outcomes erhoben.
Incomplete outcome data (attrition bias) Long-term outcomes	Geringes Risiko.	
Selective reporting (reporting bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Kein Studienprotokoll verfügbar
Other bias	Geringes Risiko.	Kommentar: Die Studie scheint weitgehend frei von anderen Ursachen für Bias

Tabelle 39 Charakteristika von Mejia-Mantilla 2012

Methoden	Randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie. Setting: Notaufnahme Follow-up: 6 Monate Das Ziel der Studie war, die Effekte und die Sicherheit einer frühen kontinuierlichen Infusion von HS bei schwerem SHT zu untersuchen. Die Studie wurde in Kolumbien durchgeführt. Die Dauer der Studie wurde nicht berichtet.	
Teilnehmer	Einschlusskriterien Patienten mit schwerem SHT, die innerhalb 3 h nach dem Trauma die Notaufnahme erreicht haben Ausschlusskriterien n. a. Baseline Details (n = 20) Alter, Median (IQR), Jahre: 33,5 (26,5–41,5) ISS Median (IQR): 29 (25–34) Interventionsgruppe HS (n = n. a.) Kontrollgruppe NS (n = n. a.) Statistisch sign. Unterschiede zw. den Gruppen: n. a.	
Interventionen	Nach Randomisierung isovolumetrische, intravenöse, kontinuierlich applizierte Gabe von: <div><div>1.</div><div>3 % NaCl für 3 d, Menge nicht angegeben</div></div> <div><div>2.</div><div>0,9 % NaCl für 3 d, Menge nicht angegeben</div></div>	
Endpunkte	Primär: Anzahl Episoden erhöhten ICPs > 20 mmHg (72 h) Sekundär: GOS, mRankin, Serumelektrolyte und -osmolarität, unerwünschte Wirkungen	
Notizen	Es wurde kein publizierter Volltext gefunden, die Studie lag als Konferenzabstract vor. Keine Angabe zu Interessenskonflikten berichtet	
Bewertung des Biasrisikos (Risk of bias)		
Bias Domäne	Bewertung	Begründung der Bewertung
Random sequence generation	Unklares Risiko.	Zitat: “randomized”

(selection bias)		Kommentar: Methode der Randomisierung nicht beschrieben
Allocation concealment (selection bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Methode der Therapiezuweisung nicht beschrieben
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Geringes Risiko.	Zitat: "ICU physicians and investigators were blinded to the sodium levels during the trial."
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Geringes Risiko.	Zitat: "ICU physicians and investigators were blinded to the sodium levels during the trial."
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: wahrscheinlich auch GOS-Erhebung verblindet durchgeführt
Incomplete outcome data (attrition bias) Short-term outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Wahrscheinlich keine fehlenden Daten in Kurzzeit-Outcomes
Incomplete outcome data (attrition bias) Long-term outcomes	Unklares Risiko.	Kommentar: Keine Aussage zum Umgang mit fehlenden Daten vorhanden
Selective reporting (reporting bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Kein Studienprotokoll verfügbar
Other bias	Unklares Risiko.	Kommentar: Unzureichende Information für andere Ursachen von Bias

Tabelle 40 **Charakteristika von Qin 2018**

Methoden	Randomisierte, kontrollierte Studie. Setting: ICU Follow-up: 6 Monate Das Ziel der Studie war die Effektivität und Sicherheit äquiosmolarer Dosierungen von HS und Mannitol bei Patienten mit erhöhtem Hirndruck nach einem schweren SHT und dekompressiver Kraniektomie zu vergleichen. Die Studie wurde auf einer Intensivstation einer Universitätsklinik in China von Januar 2014 bis Mai 2015 durchgeführt.
Teilnehmer	Einschlusskriterien Erwachsene Patienten mit einem schweren SHT nach dekompressiver Kraniektomie Ausschlusskriterien Schädelfrakturen, zentralnervöse oder kardiovaskuläre Vorerkrankungen Baseline Details Interventionsgruppe HS (n = 24) Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 32,6 (n. a.)

	Männlich: 75,0 %; weiblich: 25,0 % Initialer GCS, Median (IQR): n. a. Kontrollgruppe NS (n = 67) Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 32,8 (n. a.) Männlich: 70,8 %; weiblich: 29,2 % Initialer GCS, Median (IQR): n. a.	
Interventionen	Bei einer ICP-Erhöhung (> 15 mmHg, > 30 min) zentralvenöse, über 30 min infundierte Applikation von: 1. 250 mL 3 % NaCl 2. 250 mL 20 % Mannitol Maximal 4 Dosierungen in 24 h der ursprünglich randomisierten Medikation wurden appliziert, sofern Serum-Natrium unter 160 mmol/L war.	
Endpunkte	ICP, MAP, ZVD (30 min/1/2/3/4/5/6 h), Serum-Natrium, -Kalium, BUN, Serumkreatinin, -Osmolarität (1/3/5/7 d), postoperative Komplikationen, Mortalität (6 Monate), GOS (dichotomisiert, GOS ≥ 4, 6 Monate)	
Notizen	Finanzierung: Science and Technology Planning Project of Zhongshan City, Guangdong Province	
Bewertung des Biasrisikos (Risk of bias)		
Bias Domäne	Bewertung	Begründung der Bewertung
Random sequence generation (selection bias)	Geringes Risiko.	Kommentar: computergeneriert
Allocation concealment (selection bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Methode der Gruppenzuweisung nicht beschrieben
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Hohes Risiko.	Kommentar: keine Verblindung durchgeführt
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Eine Verzerrung durch unverblindete Erhebung objektiv messbarer Endpunkte erscheint unwahrscheinlich.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Hohes Risiko.	Kommentar: keine Verblindung durchgeführt
Incomplete outcome data (attrition bias) Short-term outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Kein Patient Lost-to-Follow-up
Incomplete outcome data (attrition bias) Long-term outcomes	Geringes Risiko.	
Selective reporting (reporting bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Kein Studienprotokoll verfügbar
Other bias	Geringes Risiko.	Kommentar: Die Studie scheint weitgehend frei von anderen Ursachen für Bias

Tabelle 41 **Charakteristika von Sakellaridis 2011**

Methoden	Randomisierte, kontrollierte Studie. Setting: ICU Follow-up: 3 Monate Das Ziel der Studie war, die Effekte von HS und Mannitol in äquiosmolaren Dosierungen zur Behandlung von erhöhtem ICP bei Patienten mit schwerem SHT zu vergleichen. Die Studie wurde in einem Universitätsklinikum in Griechenland von 2006 bis 2008 durchgeführt.	
Teilnehmer	Einschlusskriterien Patienten mit einem schweren SHT, GCS ≤ 8 Ausschlusskriterien Hirntod; Schock Baseline Details (n = 29 mit 199 Episoden) Alter, Mittelwert (Spannweite), Jahre: 38 (14–82) Männlich: n. a.; weiblich: n. a. Initialer GCS, Mittelwert (SD): 5,4 (n. a.) Interventionsgruppe HS (n = n. a.) Kontrollgruppe Mannitol (n = n. a.)	
Interventionen	Bei erhöhtem ICP > 20 mmHg > 5 min randomisierte, einmalige, intravenös applizierte Gabe von: 1. 0,42 mL/kg KG 15 % NaCl als Bolus via ZVK 2. 2 mL/kg KG 20 % Mannitol über 20 min Bei jeder erneuten Episode erhöhten ICPs jeweils alternierende Therapien. Medikation pausiert bei Osmolarität ≥ 320 mOsm/L	
Endpunkte	maximale ICP-Reduktion, Wirkdauer (ICP < 20 mmHg)	
Notizen	Keine Interessenskonflikte	
Bewertung des Biasrisikos (Risk of bias)		
Bias Domäne	Bewertung	Begründung der Bewertung
Random sequence generation (selection bias)	Unklares Risiko.	Zitat: “The randomization was performed by the first author (N.S.), who was not in charge of the patients care.” Kommentar: Methode der Randomisierung nicht beschrieben
Allocation concealment (selection bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Methode der Therapiezuweisung nicht beschrieben
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Hohes Risiko.	Kommentar: Der Behandler war nicht verblindet.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Geringes Risiko.	Zitat: “In each department, one physician gave the medication and another performed the measurements of its duration of action and the change in ICP; each was blinded to the actions of the other.”
Blinding of outcome	Geringes Risiko.	Kommentar: Keine subjektiven

assessment (detection bias)		Endpunkte erhoben
Subjective outcomes		
Incomplete outcome data (attrition bias)	Geringes Risiko.	Zitat: "All patients who met our criteria were included."
Short-term outcomes		Kommentar: Keine Langzeit-Outcomes erhoben
Incomplete outcome data (attrition bias)	Geringes Risiko.	
Long-term outcomes		
Selective reporting (reporting bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Kein Studienprotokoll verfügbar
Other bias	Geringes Risiko.	Kommentar: Die Studie scheint weitgehend frei von anderen Ursachen für Bias

Tabelle 42 Charakteristika von Scott 2015

Methoden	Randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudie. Setting: ICU Follow-up: n. a. Das Ziel der Studie war, 3 % HS und 23 % HS zur Therapie von Kindern mit erhöhtem ICP nach SHT zu vergleichen. Die Studie wurde in einem pädiatrischen Level 1 Trauma Center in den USA von Oktober 2011 bis März 2015 durchgeführt.	
Teilnehmer	Einschlusskriterien n. a. Ausschlusskriterien n. a. Baseline Details Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 6,7 (5,2) Männlich: n. a.; weiblich: n. a. Initialer GCS, Median (IQR): n. a. Erster ICP, Mittelwert (SD), mmHG: 27 (3,6) Interventionsgruppe HS (n = 10, Episoden: n. a.) Kontrollgruppe NS (n = 10, Episoden: n. a.)	
Interventionen	Patienten, die eine Therapie für erhöhten ICP benötigten, erhielten nach Randomisierung: <div><div>1.</div>250 mL 3 % NaCl, Menge nicht angegeben</div> <div><div>2.</div>250 mL 23 % NaCl, Menge nicht angegeben</div> Die Patienten erhielten bei erneuten Episoden immer die gleiche durch Randomisierung zugewiesene Therapie	
Endpunkte	ICP-Reduktion, Anzahl der Episoden erhöhten ICPs, Anzahl der benötigten Infusionen, Tage mit maschineller Beatmung, ICU-Verweildauer	
Notizen	Es wurde kein publizierter Volltext gefunden, die Studie lag als Konferenzabstract vor. Keine Angabe zu Interessenskonflikten berichtet	
Bewertung des Biasrisikos (Risk of bias)		
Bias Domäne	Bewertung	Begründung der Bewertung
Random sequence generation	Unklares Risiko.	Zitat: “randomized”

(selection bias)		Kommentar: Methode der Randomisierung nicht beschrieben
Allocation concealment (selection bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Methode der Therapiezuweisung nicht beschrieben
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Geringes Risiko.	Zitat: "double-blinded" Kommentar: wahrscheinlich durchgeführt
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Eine Verzerrung durch unverblindete Erhebung objektiv messbarer Endpunkte erscheint unwahrscheinlich.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Keine subjektiven Endpunkte erhoben
Incomplete outcome data (attrition bias) Short-term outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Wahrscheinlich keine fehlenden Daten in den Kurzzeit-Outcomes
Incomplete outcome data (attrition bias) Long-term outcomes	Unklares Risiko.	Kommentar: Keine Aussage vorhanden
Selective reporting (reporting bias)	Hohes Risiko.	Kommentar: Die Endpunkte wurden nur für eine Subgruppe berichtet, in der die Ergebnisse die Signifikanzgrenze erreichten
Other bias	Unklares Risiko.	Kommentar Unzureichende Information für andere Ursachen für Bias

Tabelle 43 **Charakteristika von Shackford 1998**

Methoden	Randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie. Setting: Notaufnahme, OP, ICU Follow-up: 5 Tage Das Ziel der Studie war, die Effekte einer hypertonen Kristalloidlösung mit denen von Ringer-Laktat zur Behandlung von Patienten mit erhöhtem ICP nach einem SHT zu vergleichen. Die Studie wurde an 2 Lehrkrankenhäusern in den USA von Oktober 1991 bis September 1994 durchgeführt.
Teilnehmer	Einschlusskriterien Über 18-jährige Patienten mit einem stumpfen SHT, GCS \leq 13, ICP-Monitoring, positiver cCT-Befund Ausschlusskriterien > 12 h seit Trauma; Patienten, die in einem zuweisenden Krankenhaus eine operative oder definitive Therapie erhalten haben Baseline Details Interventionsgruppe HS (n = 18)

	Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 33 (15) Männlich: 94,4 %; weiblich: 5,6 % Initialer GCS, Mittelwert (SD): 4,7 (0,7) ISS, Mittelwert (SD): 4,7 (0,7) Kontrollgruppe RL (n = 16) Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 39,5 (19,2) Männlich: 62,5 %; weiblich: 37,5 % Initialer GCS, Mittelwert (SD): 6,7 (0,7) ISS, Mittelwert (SD): 6,7 (0,7)	
Interventionen	Bei SBP ≤ 90 mmHg oder Urinausscheidung ≤ 0,5 mL/kg KG/h in Notaufnahme, während OP oder der ersten 5 Tage ICU: <div><div>1.</div><div>1,6 % HS (Na⁺ 250 mmol/L, K⁺ 4 mmol/L, Cl⁻ 180 mmol/L, Ca⁺⁺ 3 mmol/L, Laktat 77 mmol/L, 514 mOsm/L) +15 mL/kg KG/d 0,9 % NaCl für Grundbedarf</div><div>2.</div><div>Ringer-Laktat (Na⁺ 130 mmol/L, K⁺ 4 mmol/L, Cl⁻ 109 mmol/L, Laktat 28 mmol/L, 274 mOsm/L) +15 mL/kg KG/d 0,45 % NaCl für Grundbedarf</div></div>	
Endpunkte	Infusionsvolumen, Volumenbilanz, Serum-Natrium und -Osmolarität, maximaler ICP, Anzahl der Interventionen (jeweils täglich bis 5 d); CPP, ICP (jeweils alle 8 h bis 120 h)	
Notizen	Subventioniert durch das National Institute of Health	
Bewertung des Biasrisikos (Risk of bias)		
Bias Domäne	Bewertung	Begründung der Bewertung
Random sequence generation (selection bias)	Geringes Risiko.	Zitat: “patients were then randomized, using a random-number table”
Allocation concealment (selection bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Methode der Gruppenzuweisung nicht beschrieben
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Hohes Risiko.	Kommentar: Keine Verblindung von betreuendem Personal und Patienten
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Geringes Risiko.	Zitat: “All CT scans were later interpreted by a single, blinded neuroradiologist and scored by one of the authors (S.L.W., who was also blinded to the treatment group)”
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Geringes Risiko.	
Incomplete outcome data (attrition bias) Short-term outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Gründe für den Ausschluss aus der Studie wurden berichtet und entsprachen den vorher definierten Ausschlusskriterien. Keine Langzeit-Outcomes erhoben
Incomplete outcome data (attrition bias) Long-term outcomes	Geringes Risiko.	
Selective reporting (reporting bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Kein Studienprotokoll verfügbar
Other bias	Hohes Risiko.	Kommentar: Signifikant niedrigere GCS-Ausgangswerte

	in HS-Gruppe als in RL-Gruppe (p = 0,057 angegeben, eigene Berechnungen liefern p = 0,044); halbisotone NaCl- Infusionen in Kontrollgruppe könnten zu vermehrtem Hirnödem und so zu verzerrten Ergebnissen geführt haben
--	---

Tabelle 44 **Charakteristika von Simma 1998**

Methoden	Randomisierte, kontrollierte Studie. Setting: ICU Follow-up: 3 Tage Das Ziel der Studie war, die Effekte von Ringer-Laktat mit HS zur Therapie von Kindern mit schwerem SHT während der ersten drei Tage nach dem Trauma zu vergleichen. Die Studie wurde in einer pädiatrischen Intensivstation einer Universitätsklinik in der Schweiz von August 1992 bis November 1995 durchgeführt.
Teilnehmer	Einschlusskriterien Unter 16-jährige Patienten mit einem schweren SHT, GCS < 8 Ausschlusskriterien n. a. Baseline Details Interventionsgruppe HS (n = 15) Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 7,3 (3,6) Männlich: 46 %; weiblich: 54 % Initialer GCS, Mittelwert (SD): 5,5 (1,4) Initialer ICP, Mittelwert (SD), mmHg: 9 (5) Kontrollgruppe RL (n = 17) Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 7,3 (3,5) Männlich: 52 %; weiblich: 48 % Initialer GCS, Mittelwert (SD): 5,8 (1,6) Initialer ICP, Mittelwert (SD), mmHg: 13 (8)
Interventionen	Nach Beginn der ICP-Messung wurde die Infusionstherapie für 76 h durchgeführt mit: 3. HS (Na ⁺ 268 mmol/L, K ⁺ 4 mmol/L, Cl ⁻ 218 mmol/L, Natriumbikarbonat 54 mmol/L, 598 mOsm/L) mit einem Ziel-Serum-Natrium von 145–150 mmol/L 4. Ringer-Laktat (Na ⁺ 131 mmol/L, K ⁺ 5 mmol/L, CaCl ₂ 1,8 mmol/L, Laktat 27 mmol/L, 277 mOsm/L) Beide Therapien waren pro Tag auf 1200 mL/m ² KOF limitiert
Endpunkte	Primär: Korrelation von ICP und Serum-Natrium (8 h, 3 d); Korrelation von CPP und Serum-Natrium (8 h, 3 d) Sekundär: Anzahl der Interventionen, um ICP zu kontrollieren, Flüssigkeitsbedarf (1 d, 3 d), Tage mit maschineller Beatmung, ICU-Verweildauer, Mortalität, Komplikationen
Notizen	Keine Angabe zu Interessenskonflikten berichtet

Bewertung des Biasrisikos (Risk of bias)		
Bias Domäne	Bewertung	Begründung der Bewertung
Random sequence generation (selection bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Methode der Randomisierung nicht beschrieben.
Allocation concealment (selection bias)	Geringes Risiko.	Zitat: "Randomization was done by an independent investigator."
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Hohes Risiko.	Zitat: "blinding of ICU staff members to the group's assignment was impossible"
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Eine Verzerrung durch unverblindete Erhebung objektiv messbarer Endpunkte erscheint unwahrscheinlich.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Keine subjektiven Endpunkte erhoben
Incomplete outcome data (attrition bias) Short-term outcomes	Geringes Risiko.	Zitat: "Three patients had to be excluded from data analysis because of a GCCS score of < 8"
Incomplete outcome data (attrition bias) Long-term outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Wahrscheinlich GCS score > 8 gemeint. Sonst keine Drop-outs Keine Langzeit-Outcomes erhoben
Selective reporting (reporting bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Kein Studienprotokoll verfügbar
Other bias	Geringes Risiko.	Kommentar: Die Studie scheint weitgehend frei von anderen Ursachen für Bias

Tabelle 45 **Charakteristika von Upadhyay 2010**

Methoden	Quasi-randomisierte, kontrollierte Studie. Setting: ICU Follow-up: 2 Tage Das Ziel der Studie war, die Effektivität von 3 % HS und Mannitol in der Behandlung erhöhten ICPs bei Kindern zu vergleichen. Die Studie wurde in einer pädiatrischen Intensivstation einer Klinik der Maximalversorgung in Indien von Januar 2007 bis Mai 2008 durchgeführt.
Teilnehmer	Einschlusskriterien 2- bis 18-jährige Patienten mit klinischen Symptomen erhöhten ICPs Ausschlusskriterien Eingeschränkte Nierenfunktion; hepatische Enzephalopathie; Serum-Natrium > 150 mmol/L; diabetische Ketoazidose; zerebrale Malaria

	Baseline Details Interventionsgruppe HS (n = 100) Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 5,7 (n. a.) Männlich:61 %; weiblich: 39 % Initialer GCS, Median (IQR): 4 (3–7) Meningoenzephalitis: 75 % Neurozystizerkose: 8 SHT: 8 % Raumforderung: 5 % Stroke: 4 % Kontrollgruppe Mannitol (n = 100) Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 5,7 (n. a.) Männlich: 59 %; weiblich: 41 % Initialer GCS, Median (IQR): n. a. (n. a.) Meningoenzephalitis: 74 % Neurozystizerkose: 12 SHT: 6 % Raumforderung: 5 % Stroke: 2 %	
Interventionen	Bei Symptomen erhöhten ICPs Aufsättigungsdosis: 1. 5 mL/kg KG 3 % NaCl 2. 5 mL/kg KG 20 % Mannitol Die jeweilige Erhaltungsdosis betrug 2 mL/kg KG alle 6 h	
Endpunkte	Veränderung des MAP 30 min nach der Therapie im Vergleich zu vor der Therapie (6/12/18/24/30/30/42/48 h) Serum-Osmolalität, -Natrium, -Chlorid (Mittelwert von Messwerten alle 12 h), Dauer des Komas	
Notizen	Ungeeignete Methode der ICP-Bestimmung: Es wurde der MAP gemessen, der CPP als konstant vorausgesetzt und der ICP durch die Formel CPP = MAP - ICP bestimmt. 2 Patienten in der Mannitol-Gruppe hatten eine Osmolalität von > 320 mmol/kg, erhielten deswegen HS und wurden in einer dritten Gruppe ausgewertet. Keine Interessenskonflikte	
Bewertung des Biasrisikos (Risk of bias)		
Bias Domäne	Bewertung	Begründung der Bewertung
Random sequence generation (selection bias)	Hohes Risiko.	Zitat: “Group A (those admitted on Wednesday, Thursday, Friday...) ... Group B (those admitted on Monday, Tuesday, Saturday...)” Kommentar: Gruppeneuteilung durch Wochentage entspricht keiner adäquaten Randomisierung
Allocation concealment (selection bias)	Hohes Risiko.	Kommentar: Therapiezuweisung anhand des Wochentags der Krankenhausaufnahme

Blinding of participants and personnel (performance bias)	Hohes Risiko.	Kommentar: Keine Verblindung durchgeführt.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Eine Verzerrung durch unverblindete Erhebung objektiv messbarer Endpunkte erscheint unwahrscheinlich.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Keine subjektiven Endpunkte erhoben
Incomplete outcome data (attrition bias) Short-term outcomes	Hohes Risiko.	Kommentar: Ungleiches Umgang in den Gruppen mit Patienten mit einer Osmolalität > 320 mOsm/kg: In Mannitol-Gruppe: 2 Patienten in eine nachher definierte Behandlungsgruppe verschoben; in HS-Gruppe: keine Erwähnung. Keine Langzeit-Outcomes berichtet
Incomplete outcome data (attrition bias) Long-term outcomes	Geringes Risiko.	
Selective reporting (reporting bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Kein Studienprotokoll verfügbar.
Other bias	Hohes Risiko.	Kommentar: Ungeeignete Methode des ICP-Monitorings

Tabelle 46 **Charakteristika von Vassar 1990**

Methoden	Randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudie. Setting: Notaufnahme Follow-up: bis Krankenhausentlassung Das Ziel der Studie war, die Sicherheit und Adverse Events einer hypertonen Kochsalzinfusion zur Therapie von Traumapatienten mit einem Schock zu untersuchen. Die Studie wurde in der Notaufnahme eines Universitätsklinikums in den USA von September 1986 bis April 1987 durchgeführt.	
Teilnehmer	Einschlusskriterien Über 18-jährige Patienten nach einem Trauma, SBP ≤ 90 mmHg Ausschlusskriterien Schwangerschaft; Anzeichen einer hepatischen, kardialen, renalen Vorerkrankung Baseline Details Interventionsgruppe HS (n = 32) Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 32 (2) Männlich: n. a.; weiblich: n. a. Initialer SBP, Mittelwert (SD), mmHg: 58 (7) Initialer GCS: n. a. ISS, Mittelwert (SD): 28 (3) RTS, Mittelwert (SD): 4,7 (0,5) Kontrollgruppe RL (n = 27) Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 38 (3) Männlich: n. a.; weiblich: n. a. Initialer SBP, Mittelwert (SD), mmHg: 62 (7) Initialer GCS: n. a. ISS, Mittelwert (SD): 26 (3) RTS, Mittelwert (SD): 4,8 (0,6)	
Interventionen	Nachdem SBP ≤ 90 mmHg gemessen wurde, einmalige, intravenöse, als Bolus über 1–5 min applizierte Gabe von: 1. 250 mL 7,5 % NaCl 2. 250 mL Ringer-Laktat Zusätzlich konventionelle isotone Infusionstherapie	
Endpunkte	SBP (nach Infusion), Überleben (Entlassung), infundiertes Volumen (in Notaufnahme, L/h), Serum-Osmolalität, -Natrium, -Kalium, -Chlorid, arterieller pH (jeweils 0/4/8/24 h), Blutverlust (während OP, L/h)	
Notizen	Studie subventioniert vom National Institutes of Health Interessenskonflikt: einer der Autoren ist Inhaber des Patents auf die Anwendung von kombinierten 7,5 % NaCl und Dextran Lösungen im Schock Es wurde eine ansonsten identische Studie mit den Therapiearmen 7,5 % NaCl/6 % Dextran 70 vs. RL durchgeführt	
Bewertung des Biasrisikos (Risk of bias)		
Bias Domäne	Bewertung	Begründung der Bewertung
Random sequence generation (selection bias)	Unklares Risiko.	Zitat: “randomized” Kommentar: Methode der Randomisierung nicht

		beschrieben.
Allocation concealment (selection bias)	Geringes Risiko.	Zitat: "The solutions were prepared by the hospital pharmacy and hung in the emergency department in coded bottles, available for immediate use."
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Geringes Risiko.	Zitat: "double-blinded"; "The bottles were identical"
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Geringes Risiko.	Zitat: "none of the medical personnel caring for the patients had knowledge of the treatment group"
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Geringes Risiko.	
Incomplete outcome data (attrition bias) Short-term outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Gründe für den Ausschluss aus der Studie wurden berichtet und entsprachen den vorher definierten Ausschlusskriterien.
Incomplete outcome data (attrition bias) Long-term outcomes	Geringes Risiko.	
Selective reporting (reporting bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Kein Studienprotokoll verfügbar
Other bias	Geringes Risiko.	Kommentar: Die Studie scheint weitgehend frei von anderen Ursachen für Bias

Tabelle 47 **Charakteristika von Vassar 1993**

Methoden	<p>Randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudie.</p> <p>Setting: präklinisch</p> <p>Follow-up: bis Krankenhausentlassung</p> <p>Das Ziel der Studie war, zu ermitteln, ob die präklinische Administration von hypertonen Flüssigkeiten das Überleben nach einer schweren Verletzung mit hämorrhagischem Schock verbessert.</p> <p>Die Studie wurde an 6 Helikopter-Luftrettungsstandorten in den USA von März 1990 bis Juni 1991 durchgeführt.</p>
Teilnehmer	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Über 18-jährige Patienten nach einem Trauma, SBP \leq 90 mmHg</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>CPR; Fehlen eines Sinusrhythmus; > 2 h seit Trauma; Schwangerschaft; bekanntes Anfallsleiden oder Gerinnungsstörung; Anzeichen einer hepatischen, kardialen, renalen Vorerkrankung; Trauma war Folge einer Verbrennung; kein intravenöser Zugang möglich; weniger als 200 mL der Studienflüssigkeit infundiert</p> <p>Baseline Details</p> <p>Interventionsgruppe 1 HS (n = 50)</p> <p>Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 31 (13)</p> <p>Männlich: n. a.; weiblich: n. a.</p> <p>Initialer SBP, Mittelwert (SD), mmHg: 66 (27)</p> <p>Initialer GCS, Mittelwert (SD): 8 (5)</p> <p>ISS, Mittelwert (SD): 32 (17)</p> <p>RTS, Mittelwert (SD): 3,8 (2,5)</p> <p>Kontrollgruppe RL (n = 45)</p> <p>Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 37 (18)</p> <p>Männlich: n. a.; weiblich: n. a.</p> <p>Initialer SBP, Mittelwert (SD), mmHg: 72 (15)</p> <p>Initialer GCS, Mittelwert (SD): 9 (6)</p> <p>ISS, Mittelwert (SD): 33 (19)</p> <p>RTS, Mittelwert (SD): 4,3 (2,3)</p>
Interventionen	<p>An der Unfallstelle oder während des Helikoptertransports, sobald SBP \leq 90 mmHg gemessen wurde, einmalige, intravenöse, als Bolus applizierte Gabe von:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 250 mL 7,5 % NaCl 2. 250 mL 7,5 % NaCl / 6 % Dextran 70 3. 250 mL 7,5 / NaCl / 12 % Dextran 70 4. 250 mL Ringer-Laktat <p>Zusätzlich konventionelle Infusionstherapie</p>
Endpunkte	<p>Primär: Änderung des SBP (Krankenhausaufnahme), Überleben (Entlassung), Überleben verglichen mit prognostizierten Überlebenschancen anhand der TRISS-Methode</p> <p>Sekundär: infundiertes Volumen (präklinisch) Hb, Serum-Natrium, Serum-Chlorid, Gerinnungsparameter, arterielles Bikarbonat (jeweils bei Krankenhausaufnahme), Blutverlust (während Notoperation), GOS von Pat. mit GCS \leq 8 (Entlassung)</p>

Notizen	Interessenskonflikte: Studie subventioniert von Kabi-Pharmacia, Piscataway, NJ; zwei der Autoren sind Inhaber des Patents auf die Anwendung von kombinierten 7,5 % NaCl und Dextran Lösungen im Schock Die Studie war mit 600 Patienten aufgeteilt in 150 Patienten pro Therapiegruppe geplant und wurde eingestellt, weil die Studieninfusionslösungen herstellende Fabrik geschlossen wurde.	
Bewertung des Biasrisikos (Risk of bias)		
Bias Domäne	Bewertung	Begründung der Bewertung
Random sequence generation (selection bias)	Geringes Risiko.	Zitat: “Using computer-generated random numbers”; “blocks of eight”
Allocation concealment (selection bias)	Geringes Risiko.	Zitat: “The flight personnel at the trauma centers sequentially allotted the bags to the helicopters.”
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Geringes Risiko.	Zitat: “double-blind”; “The bags were indistinguishable from one another”
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Geringes Risiko.	Zitat: “All other investigators and medical providers involved in the patient’s care were kept ‘blinded’ throughout the trial”
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Geringes Risiko.	
Incomplete outcome data (attrition bias) Short-term outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Gründe für den Ausschluss aus der Studie wurden berichtet und entsprachen den vorher definierten Ausschlusskriterien.
Incomplete outcome data (attrition bias) Long-term outcomes	Geringes Risiko.	
Selective reporting (reporting bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Kein Studienprotokoll verfügbar
Other bias	Geringes Risiko.	Kommentar: Die Studie scheint weitgehend frei von anderen Ursachen für Bias

Tabelle 48 **Charakteristika von Vassar 1993a**

Methoden	<p>Randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudie.</p> <p>Setting: präklinisch</p> <p>Follow-up: bis Krankenhausentlassung</p> <p>Das Ziel der Studie war, zu ermitteln, ob der Zusatz von Dextran zur hypertonen Kochsalzlösung bei der Therapie eines traumatisch hämorrhagischen Schocks Vorteile mit sich bringt.</p> <p>Die Studie wurde an einem Rettungsdienststandort einer Universitätsklinik in den USA von September 1988 bis Juli 1991 durchgeführt.</p>
Teilnehmer	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Über 18-jährige Patienten nach einem Trauma, SBP \leq 90 mmHg</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>CPR; Fehlen eines Sinusrhythmus; > 2 h seit Trauma; Schwangerschaft; bekanntes Anfallsleiden oder Gerinnungsstörung; Anzeichen einer hepatischen, kardialen, renalen Vorerkrankung; Trauma war Folge einer Verbrennung; kein intravenöser Zugang möglich; weniger als 200 mL der Studienflüssigkeit infundiert</p> <p>Baseline Details</p> <p>Interventionsgruppe 1 HS (n = 85)</p> <p>Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 32 (15) Männlich: n. a.; weiblich: n. a. Initialer SBP, Mittelwert (SD), mmHg: 65 (29) Initialer GCS, Mittelwert (SD): 12 (4) ISS, Mittelwert (SD): 19 (16) RTS, Mittelwert (SD): 5,9 (1,9)</p> <p>Kontrollgruppe NS (n = 84)</p> <p>Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 31 (12) Männlich: n. a.; weiblich: n. a. Initialer SBP, Mittelwert (SD), mmHg: 64 (32) Initialer GCS, Mittelwert (SD): 12 (4) ISS, Mittelwert (SD): 17 (13) RTS, Mittelwert (SD): 5,9 (1,9)</p>
Interventionen	<p>Sobald während des Transports SBP \leq 90 mmHg gemessen wurde, einmalige, intravenöse, als Bolus schnell applizierte Gabe von:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 250 mL 7,5 % NaCl 2. 250 mL 7,5 % NaCl / 6 % Dextran 70 3. 250 mL 0,9 % NaCl <p>Zusätzlich konventionelle Infusionstherapie</p>
Endpunkte	<p>Überleben (Entlassung), Überleben verglichen mit prognostizierten Überlebenschancen anhand der TRISS-Methode, infundiertes Volumen (präklinisch), SBP, Änderung des SBP, Hb, Hkt, Gerinnungsparameter, arterielle Blutgasanalyse (jeweils Krankenhausaufnahme), Blutverlust (während Notoperation), GOS von Pat. mit GCS \leq 8 (Entlassung)</p>
Notizen	<p>Interessenskonflikte: Studie subventioniert von National Institutes of Health und Kabi-Pharmacia, Piscataway, NJ; einer der Autoren ist Inhaber des Patents auf die Anwendung von kombinierten</p>

7,5 % NaCl und Dextran Lösungen im Schock		
Bewertung des Biasrisikos (Risk of bias)		
Bias Domäne	Bewertung	Begründung der Bewertung
Random sequence generation (selection bias)	Geringes Risiko.	Zitat: "according to computer lists generated by a random number program"
Allocation concealment (selection bias)	Geringes Risiko.	Zitat: "The vehicles were then supplied with coded 250-mL bags of a study solution."
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Geringes Risiko.	Zitat: "double-blind"; "The bags were of identical appearance.""
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Geringes Risiko.	Zitat: "all medical personnel involved in the care of the patient and all investigators participating in the study were kept blinded to the treatment group assignments"
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Geringes Risiko.	
Incomplete outcome data (attrition bias) Short-term outcomes	Geringes Risiko.	
Incomplete outcome data (attrition bias) Long-term outcomes	Geringes Risiko.	Zitat: "intent-to treat" Kommentar: Gründe für den Ausschluss aus der Studie wurden berichtet und entsprachen den vorher definierten Ausschlusskriterien.
Selective reporting (reporting bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Kein Studienprotokoll verfügbar
Other bias	Geringes Risiko	Kommentar: Die Studie scheint weitgehend frei von anderen Ursachen für Bias

Tabelle 49 **Charakteristika von Violet 2003**

Methoden	Randomisierte, kontrollierte Studie. Setting: ICU Follow-up: 3 Monate Das Ziel der Studie war, die Effektivität von Mannitol und HS auf Episoden erhöhten ICPs nach schwerem SHT zu vergleichen. Die Studie wurde in einem Traumazentrum eines Universitätsklinikums in Frankreich durchgeführt. Dauer der Studie nicht angegeben.
Teilnehmer	Einschlusskriterien Patienten mit schwerem SHT, welche osmotische Therapie aufgrund einer Episode erhöhten ICPs benötigten, GCS < 8 Ausschlusskriterien n. a. Baseline Details Interventionsgruppe HS (n = 10) Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 35,0 (18) Männlich: 50 %; weiblich: 50 % Initialer GCS, Mittelwert (SD): 4,7 (1,9)

	ISS, Mittelwert (SD): 34 (5) Polytrauma: 80 % Kontrollgruppe Mannitol (n = 10) Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 30,8 (19) Männlich: 40 %; weiblich: 60 % Initialer GCS, Mittelwert (SD): 6,0 (3,2) ISS, Mittelwert (SD): 30 (6) Polytrauma: 70 %	
Interventionen	Bei ICP-Erhöhung > 25 mmHg > 5 min, einmalige Applikation über 20 min von: 1. 2 mL/kg KG 7,5 % NaCl 2. 2 mL/kg KG 20 % Mannitol Falls die erste Infusion den ICP nicht kontrollieren konnte, wurde 10 min nach Ende der ersten eine zweite Infusion gegeben.	
Endpunkte	Primär: ICP > 25 mmHg (Episoden pro Tag/Dauer pro Tag) Sekundär: CPP < 70 mmHg (jeweils Episoden pro Tag/Dauer pro Tag); intraventrikulärer Katheter (Anzahl pro Tag geöffnet/drainiertes Liquorvolumen pro Tag); Anzahl Therapieversagen; Flüssigkeitsbilanz (pro Tag); Natriumbilanz (pro Tag); Serum-Osmolalität (4 h); Serum-Natrium (4 h); HES; Dopamin; Noradrenalin (jeweils infundierte Menge während Studiendauer)	
Notizen	Keine Aussage zu Interessenskonflikten oder Finanzierung vorhanden	
Bewertung des Biasrisikos (Risk of bias)		
Bias Domäne	Bewertung	Begründung der Bewertung
Random sequence generation (selection bias)	Unklares Risiko.	Zitat: "After randomization" Kommentar: Methode der Randomisierung nicht beschrieben
Allocation concealment (selection bias)	Unklares Risiko.	Zitat: "the patients received" Kommentar: Methode der Gruppenzuweisung nicht beschrieben
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Hohes Risiko.	Zitat: "Because 20 % mannitol can crystallize at ambient temperature, injections could not be performed in a blinded manner."
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Eine Verzerrung durch unverblindete Erhebung objektiv messbarer Endpunkte erscheint unwahrscheinlich.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Keine subjektiven Endpunkte erhoben
Incomplete outcome data (attrition bias) Short-term outcomes	Geringes Risiko.	Zitat: "data were collected for each patient" Kommentar: Kein Patient Lost-

Incomplete outcome data (attrition bias) Long-term outcomes	Geringes Risiko.	to-Follow-up
Selective reporting (reporting bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Kein Studienprotokoll verfügbar.
Other bias	Geringes Risiko.	Kommentar: Die Studie scheint weitgehend frei von anderen Ursachen für Bias

Tabelle 50 **Charakteristika von Wang 2010**

Methoden	<p>Randomisierte, kontrollierte Studie.</p> <p>Setting: Notaufnahme</p> <p>Follow-up: 30 min</p> <p>Das Ziel der Studie war, in der Therapie des hämorrhagischen Schocks die hämodynamischen und metabolischen Effekte verschiedener Konzentrationen hypertonen NaCl-Lösungen gegenüber einer physiologischen NaCl-Lösung zu vergleichen.</p> <p>Die Studie wurde in einer Klinik der Maximalversorgung in China von Januar 2005 bis Dezember 2008 durchgeführt.</p>
Teilnehmer	<p>Einschlusskriterien</p> <p>18- bis 65-jährige Patienten nach einem Trauma mit hämorrhagischem Schock</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Langfristige Steroidtherapie; schwere Erkrankungen von Leber, Nieren, Atemwegen, Herz-Kreislaufsystem; mittelschweres oder schweres SHT; fortgeschrittenes Karzinom; Tod bei Aufnahme</p> <p>Baseline Details</p> <p>Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 36,1 (8,3)</p> <p>Männlich: 82,7 %; weiblich: 17,3 %</p> <p>Interventionsgruppe 1: 3 % HS (n = 15)</p> <p>Initialer MAP, Mittelwert (SD), mmHg: 51 (6)</p> <p>Interventionsgruppe 2: 4,5 % HS (n = 15)</p> <p>Initialer MAP, Mittelwert (SD), mmHg: 51 (5)</p> <p>Interventionsgruppe 3: 6 % HS (n = 15)</p> <p>Initialer MAP, Mittelwert (SD), mmHg: 52 (6)</p> <p>Interventionsgruppe 4: 7,5 % HS (n = 15)</p> <p>Initialer MAP, Mittelwert (SD), mmHg: 52 (6)</p> <p>Kontrollgruppe NS (n = 15)</p> <p>Initialer MAP, Mittelwert (SD), mmHg: 52 (4)</p>
Interventionen	<p>Nach Eintreffen in der Notaufnahme intravenös applizierte Gabe von:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 0,9 % NaCl (kontinuierlich) 2. 500 mL 3 % NaCl 3. 500 mL 4,5 % NaCl 4. 500 mL 6 % NaCl 5. 500 mL 7,5 % NaCl <p>Bei Nichterreichen des Zielblutdrucks (80/50 mmHg) wurden in Gruppe 1 zusätzlich vasoaktive Substanzen, in Gruppe 2–5 ein</p>

	zweiter Bolus von 250–500 mL verabreicht. Anschließend konventionelle Therapie (EKs, Katecholamine) oder Therapieabbruch bei Blutdruck 130/80 mmHg	
Endpunkte	MAP, Serum-Na, -Cl, -K, -Kreatinin, art. pH, Basenüberschuss (jeweils 10 min/30 min)	
Notizen	Finanzierung durch die Stadt Huzhou, Provinz Zhejiang Science and Technology Program Fund	
Bewertung des Biasrisikos (Risk of bias)		
Bias Domäne	Bewertung	Begründung der Bewertung
Random sequence generation (selection bias)	Geringes Risiko.	Zitat: “were divided into five groups by means of random number table”
Allocation concealment (selection bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Methode der Gruppenzuweisung nicht beschrieben
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Hohes Risiko.	Kommentar: Keine Verblindung durchgeführt
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Eine Verzerrung durch unverblindete Erhebung objektiv messbarer Endpunkte erscheint unwahrscheinlich.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Keine subjektiven Endpunkte erhoben
Incomplete outcome data (attrition bias) Short-term outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Kein Patient Lost-to-Follow-up, keine Langzeit-Outcomes berichtet
Incomplete outcome data (attrition bias) Long-term outcomes	Geringes Risiko.	
Selective reporting (reporting bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Kein Studienprotokoll verfügbar
Other bias	Geringes Risiko.	Kommentar: Die Studie scheint weitgehend frei von anderen Ursachen für Bias

Tabelle 51 **Charakteristika von Wang 2017**

Methoden	Randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudie. Setting: ICU Follow-up: 6 Monate Das Ziel der Studie war, zu ermitteln, ob hypertone Kochsalzlösung und Mannitol Blutgerinnung und Thrombozytenfunktion von Patienten mit mittelschwerem SHT beeinflussen. Die Studie wurde in einer Universitätsklinik in China von Januar 2013 bis Dezember 2016 durchgeführt.
----------	--

Teilnehmer	Einschlusskriterien 18- bis 65-jährige Patienten mit einem stumpfen SHT, GCS 8–12; ISS ≥ 16;Head-AIS > 3; non-Head-AIS < 3; computertomografisch Nachweis eines zerebralen Ödems Ausschlusskriterien Penetrierendes SHT; bekannte Gerinnungsstörung; Medikation mit Antikoagulanzen; Schwangerschaft Baseline Details Interventionsgruppe HS (n = 40) Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 39,2 (15,1) Männlich: 57,5 %; weiblich: 42,5 % Initialer GCS, Mittelwert (SD): 9 (4) ISS, Mittelwert (SD): 22,1 (6,9) Head AIS, Mittelwert (SD): 4,8 (0,5) Kontrollgruppe Mannitol (n = 43) Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 38,5 (13,7) Männlich: 55,8 %; weiblich: 64,2 % Initialer GCS, Mittelwert (SD): 8 (3) ISS, Mittelwert (SD): 21,7 (6,3) Head AIS, Mittelwert (SD): 4,9 (0,7)	
Interventionen	Peripher intravenöse, als Bolus applizierte Gabe von: 1. 1,5–3,0 mL/kg KG 3 % NaCl alle 8 h für 3 d 2. 0,25–0,5 mL/kg KG 20 % NaCl alle 6 h für 3 d	
Endpunkte	Thromboelastometry (ROTEM), Clotting Time, Clot Formation Time, Maximum Clot Firmness, INR (international normalized ratio), PT (prothrombine time), aPTT (activated partial thromboplastin time, Fibrinogen, Thrombozytenzahl (jeweils nach 12/24/48/72 h)	
Notizen	Keine Interessenskonflikte. Finanzierung durch National Natural Science Foundation of China und Natural Science Foundation of Jilin Province, China.	
Bewertung des Biasrisikos (Risk of bias)		
Bias Domäne	Bewertung	Begründung der Bewertung
Random sequence generation (selection bias)	Unklares Risiko.	Zitat: “Patients were randomly assigned to two treatment groups.” Kommentar: Methode der Randomisierung nicht beschrieben
Allocation concealment (selection bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Methode der Gruppenzuweisung nicht beschrieben
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Geringes Risiko.	Zitat: “Patients (...) were blinded to treatment group.”; “all professionals involved in patient care were blinded to patient treatment group.”
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Geringes Risiko.	Zitat: “These tests were always performed by the same researcher who was blinded to

Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Geringes Risiko.	the patient treatment group.”
Incomplete outcome data (attrition bias) Short-term outcomes	Geringes Risiko.	Zitat: “All patients underwent six-month follow-up.”
Incomplete outcome data (attrition bias) Long-term outcomes	Geringes Risiko.	
Selective reporting (reporting bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Kein Studienprotokoll verfügbar
Other bias	Geringes Risiko.	Kommentar: Die Studie scheint weitgehend frei von anderen Ursachen für Bias

Tabelle 52 Charakteristika von Yan 2013

Methoden	Randomisierte, kontrollierte Studie. Setting: ICU Follow-up: 6 h Das Ziel der Studie war die klinische Effektivität von 3 % HS und 7,5 % HS im Vergleich zu Mannitol in der Behandlung erhöhten ICPs durch ein traumatisches Hirnödem zu analysieren. Die Studie wurde in einer Universitätsklinik in China von Dezember 2011 bis April 2012 durchgeführt.
Teilnehmer	Einschlusskriterien Patienten mit schwerem SHT nach dekompressiver Kraniektomie Ausschlusskriterien Pulmonales, hepatisches, renales Organversagen; Kreislaufinstabilität; Polytrauma Baseline Details (n = 16) Alter, Mittelwert (Streuweite), Jahre: 43,5 (30–52) Männlich: 68,8 %; weiblich: 31,2 % Initialer GCS, Median (SD): 6,3 (1,7) ISS, Median (IQR): n. a. Head AIS, Median (IQR): n. a.
Interventionen	Bei einer ICP-Erhöhung (> 25 mmHg, > 5 min) zentralvenöse, über 15 min infundierte Applikation von: <ol style="list-style-type: none"> 1. 300 mL 3,0 % NaCl 2. 120 mL 7,5 % NaCl 3. 250 mL 20 % Mannitol In einem Crossover-Design erhielt jeder Patient 2 Infusionen der gleichen HS-Konzentration und 2 Mannitol-Infusionen in randomisierter Reihenfolge im Abstand von mindestens 6 Stunden.
Endpunkte	ICP, MAP (30 min/1/2/3/4/5/6 h), Zeit von der Infusion zum Nadir, Wirkdauer, Serum-Natrium (2/4/6 h), Urinausscheidung (1/2/3/4/5/6 h), Adverse Events

Notizen	Keine Aussage zu Interessenskonflikten oder Finanzierung vorhanden	
Bewertung des Biasrisikos (Risk of bias)		
Bias Domäne	Bewertung	Begründung der Bewertung
Random sequence generation (selection bias)	Geringes Risiko.	Kommentar: Zufallstabellen verwendet
Allocation concealment (selection bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Methode der Gruppenzuweisung nicht beschrieben
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Hohes Risiko.	Kommentar: keine Verblindung durchgeführt
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Eine Verzerrung durch unverblindete Erhebung objektiv messbarer Endpunkte erscheint unwahrscheinlich.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Keine subjektiven Endpunkte erhoben
Incomplete outcome data (attrition bias) Short-term outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: keine fehlenden Daten. Keine Langzeit-Outcomes erhoben.
Incomplete outcome data (attrition bias) Long-term outcomes	Geringes Risiko.	
Selective reporting (reporting bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Kein Studienprotokoll verfügbar
Other bias	Geringes Risiko.	Kommentar: Die Studie scheint weitgehend frei von anderen Ursachen für Bias

Tabelle 53 **Charakteristika von Younes 1992**

Methoden	Randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudie. Setting: Notaufnahme Follow-up: bis Krankenhausentlassung Das Ziel der Studie war, die Effekte einer hypertonen Kochsalzlösung mit und ohne Dextran mit denen einer Die Studie wurde in der Notaufnahme einer Universitätsklinik in Brasilien durchgeführt. Dauer der Studie nicht angegeben.
Teilnehmer	Einschlusskriterien Über 18-jährige Patienten nach einem Trauma, SBP < 80 mmHg Ausschlusskriterien Kein palpabler Puls oder EKG-Ausschlag; Schwangerschaft; kardiale oder metabolische Vorerkrankungen Baseline Details Interventionsgruppe 1 HS (n = 35) Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 31 (10) Männlich: 74,3 %; weiblich: 25,7 %

	Initialer MAP, Mittelwert (SD), mmHg: 52,4 (2,5) TS, Mittelwert (SD): 8 (2) Kontrollgruppe NS (n = 35) Alter, Mittelwert (SD), Jahre: 28 (9) Männlich: 80 %; weiblich: 20 % Initialer MAP, Mittelwert (SD), mmHg: 49,5 (2,2) TS, Mittelwert (SD): 9 (3)	
Interventionen	Nach Eintreffen in der Notaufnahme und SBP < 80 mmHg einmalige, intravenöse, als Bolus applizierte Gabe von: 1. 250 mL 7,5 % NaCl 2. 250 mL 7,5 % NaCl / 6 % Dextran 70 3. 250 mL 0,9 % NaCl Anschließend sofort konventionelle Kristalloide und Transfusionstherapie	
Endpunkte	MAP (nach Infusion/5/10/15/20 min), Infusions- und Blutproduktbedarf (24 h), Komplikationen, Mortalität (jeweils bis Entlassung), Serum-Osmolalität und -Natrium (jeweils 15/30 min), Plasmavolumenexpansion (nach Infusion)	
Notizen	Subventioniert durch Laboratórios B. Braun	
Bewertung des Biasrisikos (Risk of bias)		
Bias Domäne	Bewertung	Begründung der Bewertung
Random sequence generation (selection bias)	Geringes Risiko.	Zitat: „randomized“; „randomly assigned numbers“
Allocation concealment (selection bias)	Geringes Risiko.	Zitat: “These solutions were prepared in similar and unmarked bottles and coded with randomly assigned numbers“
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Geringes Risiko.	Zitat: “double-blind”
Blinding of outcome assessment (detection bias) Objective outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Eine Verzerrung durch unverblindete Erhebung objektiv messbarer Endpunkte erscheint unwahrscheinlich.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Subjective outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Keine subjektiven Endpunkte erhoben
Incomplete outcome data (attrition bias) Short-term outcomes	Geringes Risiko.	Kommentar: Gründe für den Ausschluss aus der Studie wurden berichtet und entsprachen den vorher definierten Ausschlusskriterien.
Incomplete outcome data (attrition bias) Long-term outcomes	Geringes Risiko.	
Selective reporting (reporting bias)	Unklares Risiko.	Kommentar: Kein Studienprotokoll verfügbar
Other bias	Geringes Risiko.	Kommentar: Die Studie scheint weitgehend frei von anderen Ursachen für Bias

8.2 Suchstrategie der Datenbankrecherche

Tabelle 54 Suchstrategie für Medline via PubMed

Suchstrategie für Medline via PubMed
(((hyperton* OR hyperosm* OR 7,45% [tiab] OR 7.45% [tiab] OR 7,5% [tiab] OR 7.5% [tiab] OR 23,4% [tiab] OR 23.4% [tiab] OR 23,5% [tiab] OR 23.5%[tiab]) AND (saline* OR solut* OR fluid* [tiab] OR sodium chloride [tiab] OR nacl [tiab] OR crystalloid* [tiab]) OR osmotherap* OR (hyperosm* AND therap*) OR osmotic agent* [tiab] OR ((hypertonic OR hyperosmolar) AND resuscitation) OR "Saline Solution, Hypertonic" [mh] OR "Hypertonic Solutions" [mh] OR "Osmotic Pressure" [mh]) NOT "Administration, Inhalation" [mh])
AND
(((brain [tiab] OR head [tiab] OR cerebral [tiab] OR cranial [tiab] OR craniocerebral [tiab]) AND (injury [tiab] OR injuries [tiab] OR injured [tiab] OR trauma [tiab] OR traumatic [tiab] OR posttraumatic [tiab] OR edema [tiab] OR oedema [tiab]) OR icp [tiab] OR (intracran* [tiab] AND (pressure [tiab] OR hypertens* [tiab])) OR tbi [tiab] OR traumatic brain injury OR "Intracranial Pressure" [mh] OR "Intracranial Hypertension" [mh:noexp] OR "Brain Injuries" [mh] OR "Craniocerebral Trauma" [mh:noexp] OR "Head Injuries, Closed" [mh] OR "Brain Edema" [mh])
OR

((hemorrhag* [tiab]
OR haemorrhag* [tiab]
OR hypovolem* [tiab]
OR hypovolaem* [tiab]
OR hypotens* [tiab])
AND
(shock [tiab]
OR trauma [tiab]
OR traumatic [tiab]
OR posttraumatic [tiab]
OR injury [tiab]
OR injuries [tiab]
OR injured [tiab]
OR resuscitation [tiab])
OR hemorrhagic shock
OR haemorrhagic shock
OR hypovolemic shock
OR hypovolaemic shock
OR traumatic shock
OR "Shock, Traumatic" [mh:noexp]
OR "Shock, Hemorrhagic" [mh]
OR "Wounds and Injuries" [mh:noexp]
OR "Wounds, Penetrating" [mh]
OR "Hypovolemia" [mh]
OR "Hypotension" [mh:noexp]))

AND

((("Clinical Trial" [pt]
OR "Clinical Trials as Topic" [mh]
OR randomized [tiab]
OR "Drug Therapy" [sh]
OR randomly [tiab]
OR trial [tiab]
OR groups [tiab]
OR "Therapeutic Use" [sh]
OR "Comparative Study" [pt]
OR non-randomized [tiab]
OR cohort[tiab]
OR compared [tiab]
OR longitudinal [tiab]
OR prospective [tiab]
OR retrospective [tiab]
OR case-series [tiab])
NOT ("Animals" [mh] NOT "Humans" [mh]))

Tabelle 55 **Suchstrategie für Embase via Ovid**

Suchstrategie für Embase via Ovid	
1	hyperton:
2	hyperosm:
3	(7,45% or 7,5% or 23,4% or 23,5%).ti,ab.
4	1 or 2 or 3
5	saline:
6	solute:
7	fluid:.ti,ab.
8	sodium chloride.ti,ab.
9	nacl.ti,ab.
10	crystalloid:.ti,ab.
11	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10
12	4 and 11
13	osmotherap:
14	hyperosm: adj6 therap:
15	osmotic agent*:.ti,ab.
16	(hypertonic or hyperosmolar) adj6 resuscitation
17	exp 'hypertonic solution'/
18	exp 'sodium chloride'/
19	'osmotic agent'/
20	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19
21	'inhalational drug administration'/
22	20 not 21
23	brain.ti,ab.
24	head.ti,ab.
25	cerebral.ti,ab.
26	cranial.ti,ab.
27	craniocerebral.ti,ab.
28	23 or 24 or 25 or 26 or 27
29	injury.ti,ab.
30	injuries.ti,ab.
31	injured.ti,ab.
32	trauma.ti,ab.
33	traumatic.ti,ab.
34	posttraumatic.ti,ab.
35	edema.ti,ab.
36	oedema.ti,ab.
37	29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36
38	28 and 37
39	icp.ti,ab.
40	(intracran: adj6 (pressure or hypertens:)).ti,ab.
41	tbi.ti,ab.
42	traumatic brain injury
43	exp 'brain injury'/
44	exp 'intracranial pressure'/
45	'intracranial hypertension'/
46	exp 'brain edema'/
47	39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46

48	h?emorrhage:.ti,ab.
49	hypovol?em:.ti,ab.
50	hypotens:.ti,ab.
51	48 or 49 or 50
52	shock.ti,ab.
53	trauma.ti,ab.
54	traumatic.ti,ab.
55	posttraumatic.ti,ab.
56	injury.ti,ab.
57	injuries.ti,ab.
58	injured.ti,ab.
59	resuscitation.ti,ab.
60	52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59
61	51 and 60
62	h?emorrhagic shock
63	hypovol?emic shock
64	traumatic shock
65	exp 'hemorrhagic shock'/
66	exp 'hypovolemic shock'/
67	'traumatic shock'/
68	'hypotension'/
69	exp 'hemorrhagic hypotension'/
70	exp 'penetrating trauma'/
71	62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70
72	38 or 47 or 51 or 61 or 71
73	exp 'clinical study'/
74	exp 'comparative study'/
75	exp 'experimental study'/
76	exp 'drug therapy'/
77	exp 'healthcare quality'/
78	random:.mp.
79	clinical trial:.mp.
80	groups.ti,ab.
81	non-randomized.ti,ab.
82	cohort.ti,ab.
83	compared.ti,ab.
84	longitudinal.ti,ab.
85	prospective.ti,ab.
86	retrospective.ti,ab.
87	case-series.ti,ab.
88	73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 87
89	exp 'animal'/ not exp 'human'/
90	88 not 89
91	22 and 72 and 90

Tabelle 56 **Suchstrategie für Central via Wiley Online Library**

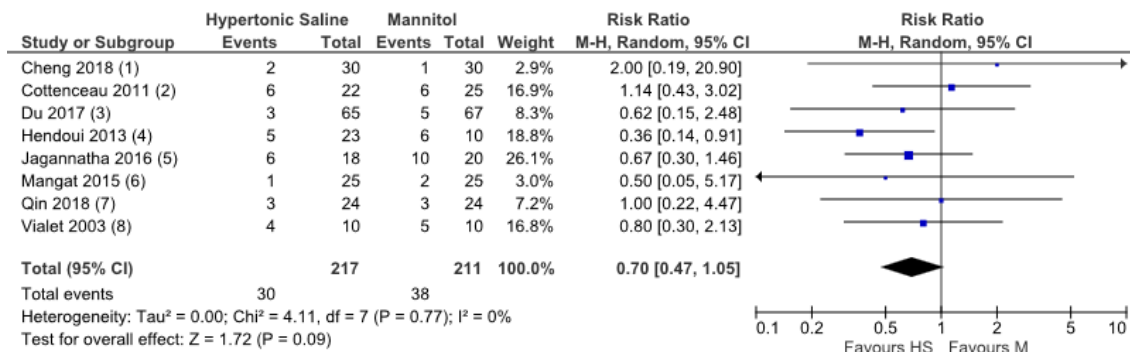
Suchstrategie für Central via Wiley Online Library	
#1	hyperton*
#2	hyperosm*
#3	(7,45% OR 7,5% OR 23,4% OR 23,5%):ti,ab
#4	#1 OR #2 OR #3
#5	saline*
#6	solut*
#7	fluid*:ti,ab
#8	sodium chloride:ti,ab
#9	nacl:ti,ab
#10	crystalloid*:ti,ab
#11	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
#12	#4 AND #11
#13	osmotherap*
#14	(hyperosm* AND therap*)
#15	osmotic agent*:ti,ab
#16	(hypertonic OR hyperosmolar) AND resuscitation
#17	[mh "Saline Solution, Hypertonic"]
#18	[mh "Hypertonic Solutions"]
#19	[mh "Osmotic Pressure"]
#20	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19
#21	[mh "Administration, Inhalation"]
#22	#20 NOT #21
#23	brain
#24	head
#25	cerebral
#26	cranial
#27	craniocerebral
#28	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27
#29	injury
#30	injuries
#31	injured
#32	trauma
#33	traumatic
#34	posttraumatic
#35	edema
#36	oedema
#37	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36
#38	#28 AND #37
#39	icp
#40	intracran* AND (pressure OR hypertens*)
#41	tbi
#42	[mh "Intracranial Pressure"]
#43	[mh ^"Intracranial Hypertension"]
#44	[mh "Brain Injuries"]
#45	[mh ^"Craniocerebral Trauma"]
#46	[mh "Head Injuries, Closed"]
#47	[mh "Brain Edema"]

#48	#39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47
#49	hemorrhag*
#50	haemorrhag*
#51	hypovolem*
#52	hypovolaem*
#53	hypotens*
#54	#49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53
#55	shock
#56	trauma
#57	traumatic
#58	posttraumatic
#59	injury
#60	injuries
#61	injured
#62	resuscitation
#63	#55 OR # 56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62
#64	#54 AND #63
#65	traumatic shock
#66	[mh ^"Shock, Traumatic"]
#67	[mh "Shock, Hemorrhagic"]
#68	[mh ^"Wounds and Injuries"]
#69	[mh "Wounds, Penetrating"]
#70	[mh "Hypovolemia"]
#71	[mh ^"Hypotension"]
#72	#64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71
#73	#48 OR #72
#74	#22 AND #73

8.3 Ergänzende Daten und Analysen

8.3.1 Vergleich 1: Hypertonic Saline versus Mannitol bei Schädel-Hirn-Trauma

Analyse 1.2: Hypertonic Saline versus Mannitol, Outcome 1: Mortalität, Studienende, RCTs und NCTs



Footnotes

- (1) at 2 weeks
- (2) at 6 months
- (3) date not specified
- (4) at hospital-discharge, pooled data
- (5) at 6 months
- (6) at 2 weeks
- (7) at 6 months
- (8) at 90 days

Abbildung 42 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 1: Mortalität zum Ende des Studien-Follow-up, RCTs und NCTs.

Analyse 1.5: Hypertonic Saline versus Mannitol, Outcome 3: ICP [mmHg], frühe Zeitpunkte (30–60 min/Nadir), RCTs

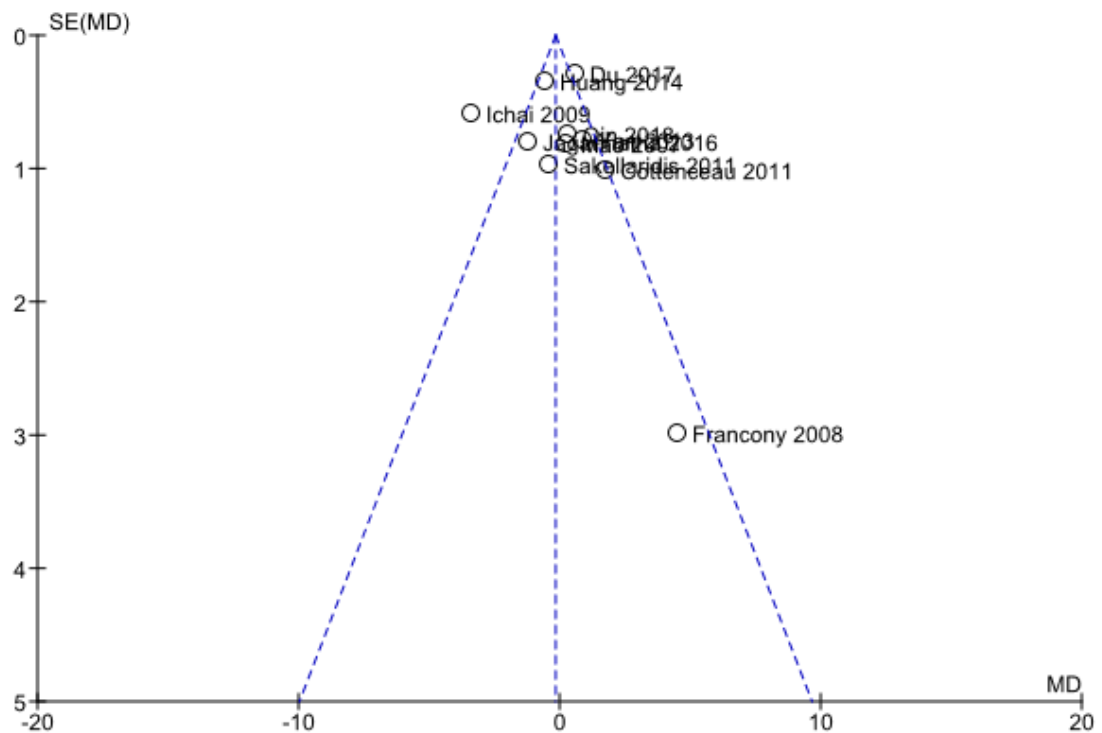


Abbildung 43 Funnel-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 3: ICP (30–60 min/Nadir) [mmHg], RCTs.

Analyse 1.6: Hypertonic Saline versus Mannitol, Outcome 3: ICP [mmHg], frühe Zeitpunkte (30–60 min/Nadir), RCTs und NCTs

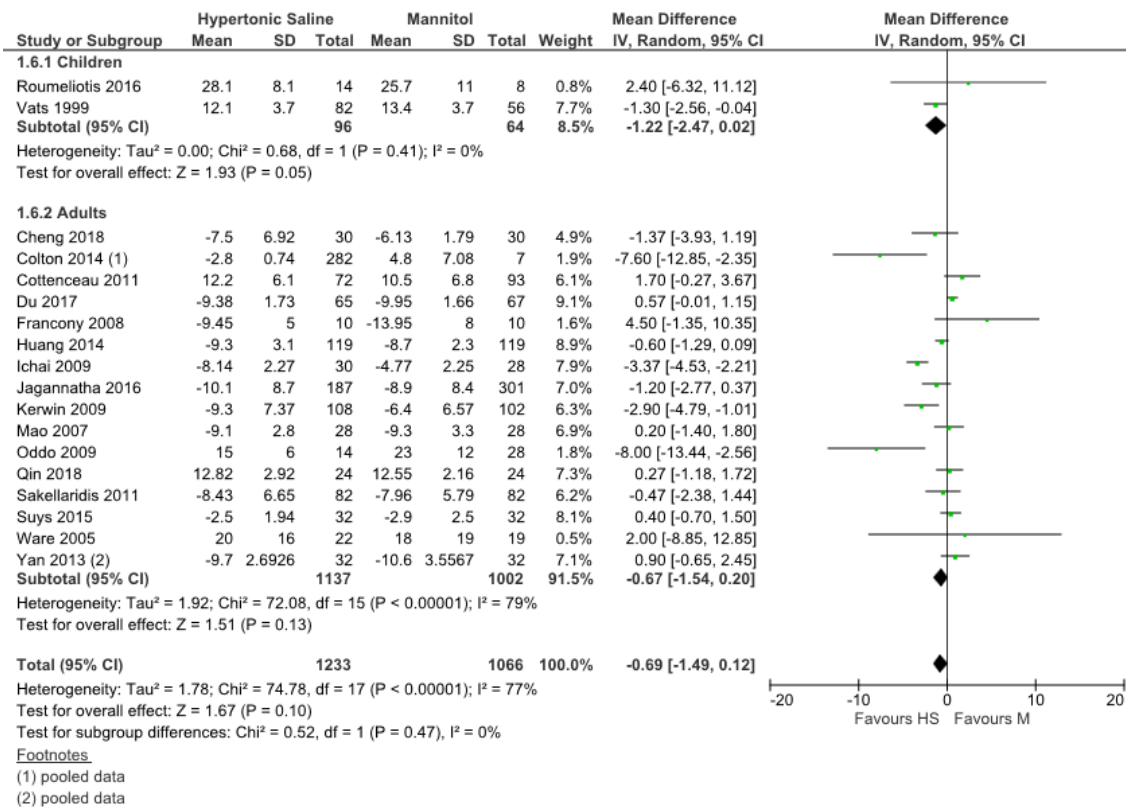


Abbildung 44 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 3: ICP (30–60 min/Nadir) [mmHg], RCTs und NCTs, Subgruppenanalyse.

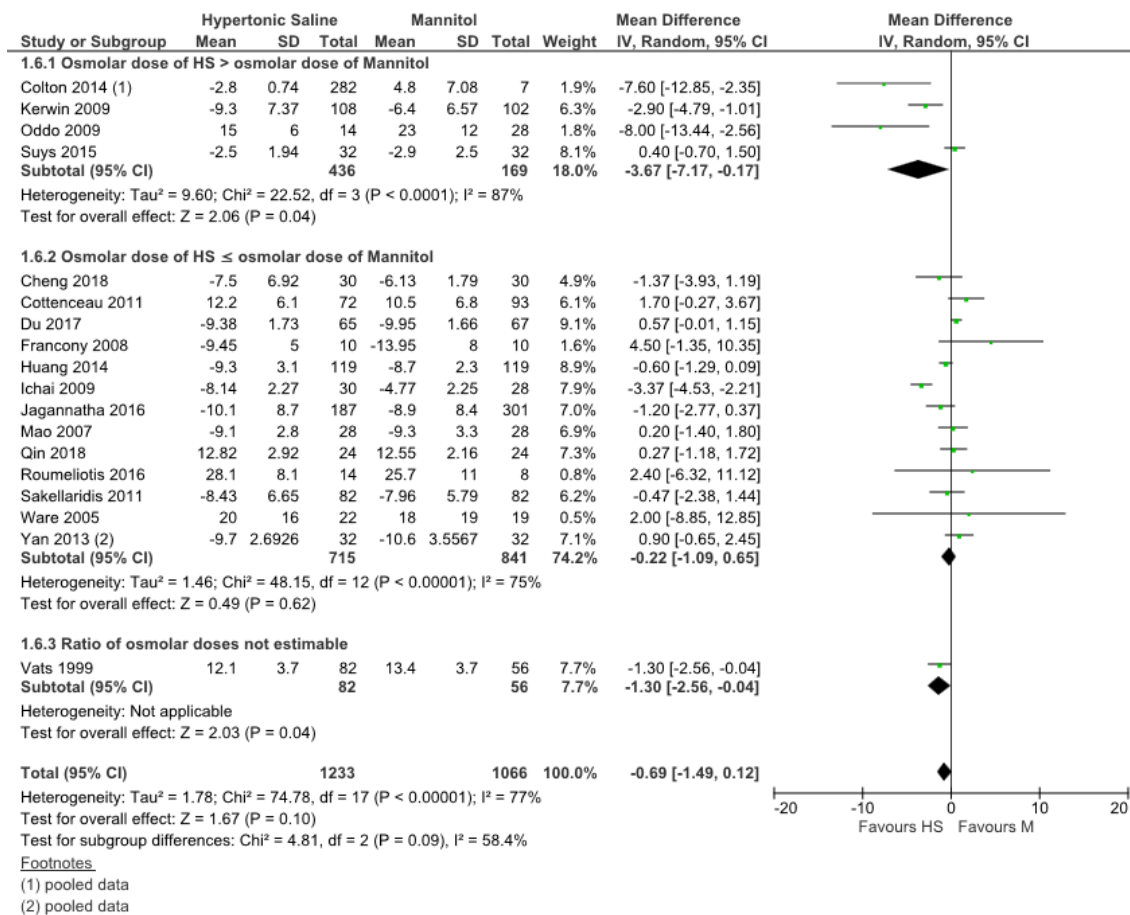


Abbildung 45 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 3: ICP (30–60 min/Nadir) [mmHg], RCTs und NCTs, Subgruppenanalyse.

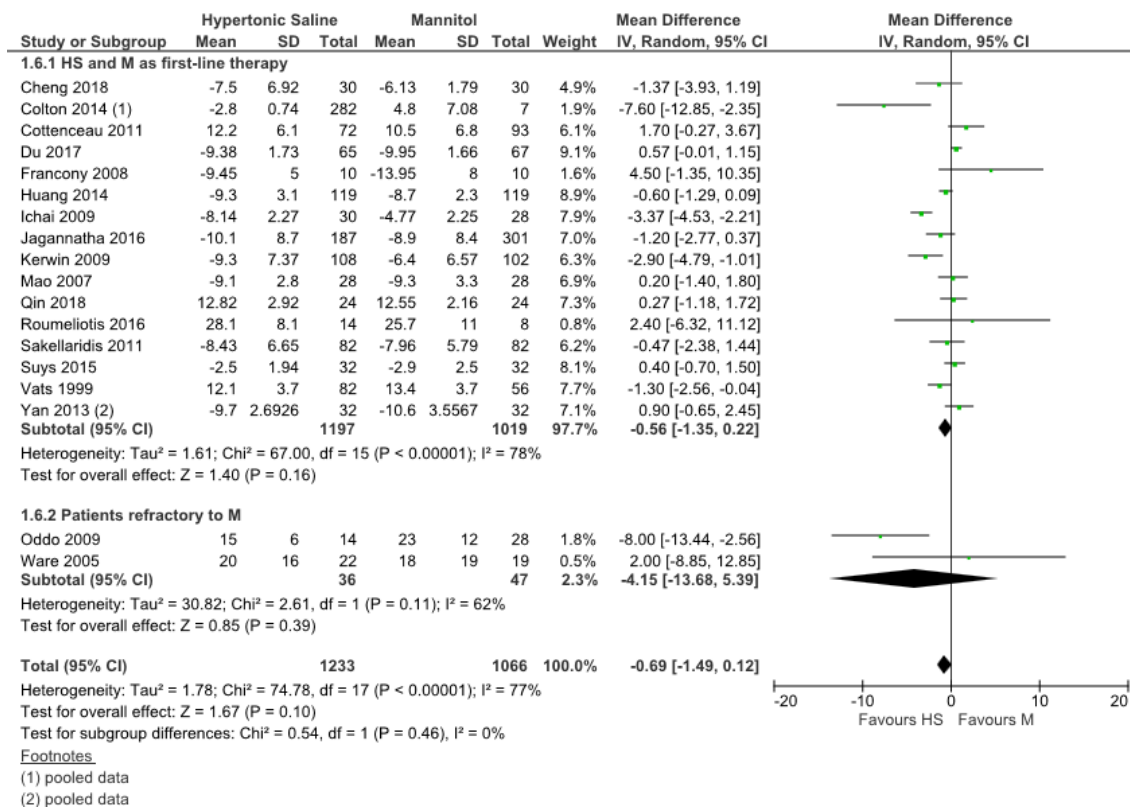


Abbildung 46 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 3: ICP (30–60 min/Nadir) [mmHg], RCTs und NCTs, Subgruppenanalyse.

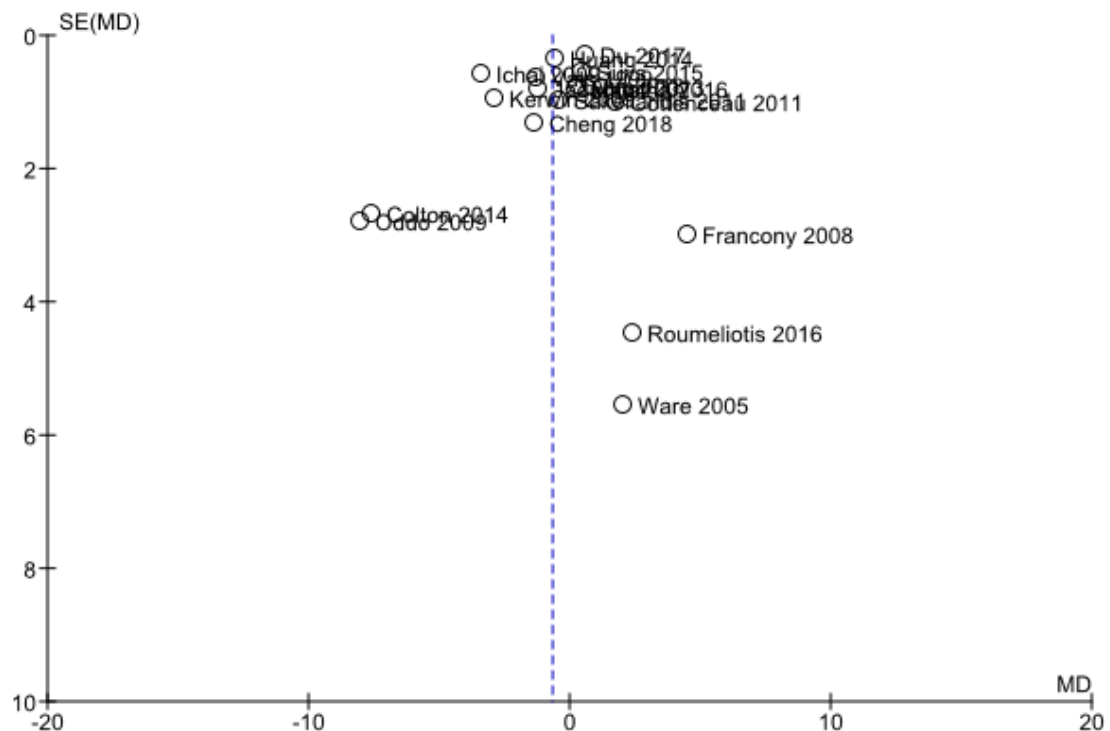


Abbildung 47 Funnel-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 3: ICP (30–60 min/Nadir) [mmHg], RCTs und NCTs.

Analyse 1.8: Hypertonic Saline versus Mannitol, Outcome 4: CPP [mmHg], frühe Zeitpunkte (30–60 min), RCTs und NCTs

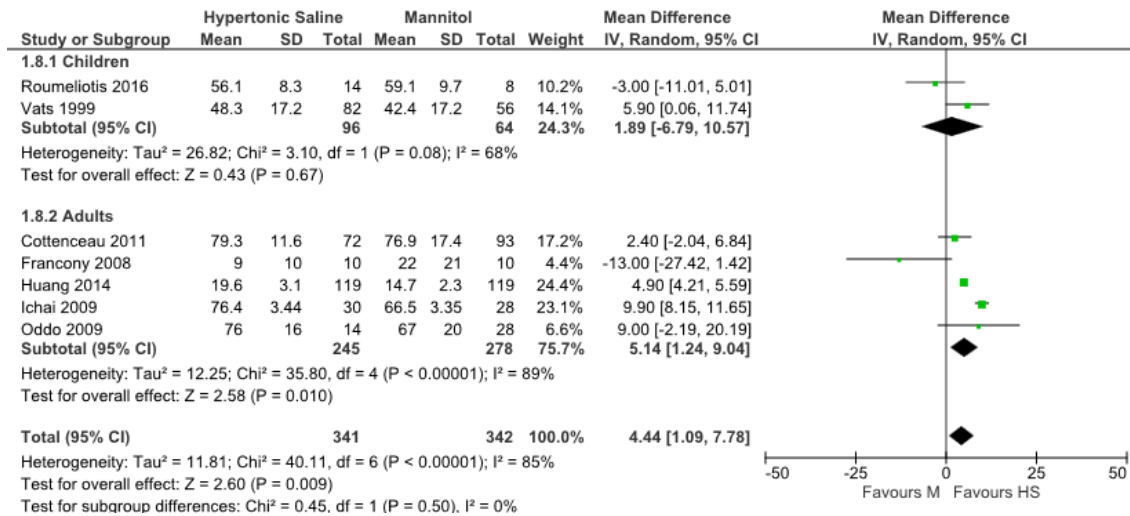


Abbildung 48 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 4: CPP (30–60 min) [mmHg], RCTs und NCTs, Subgruppenanalyse.

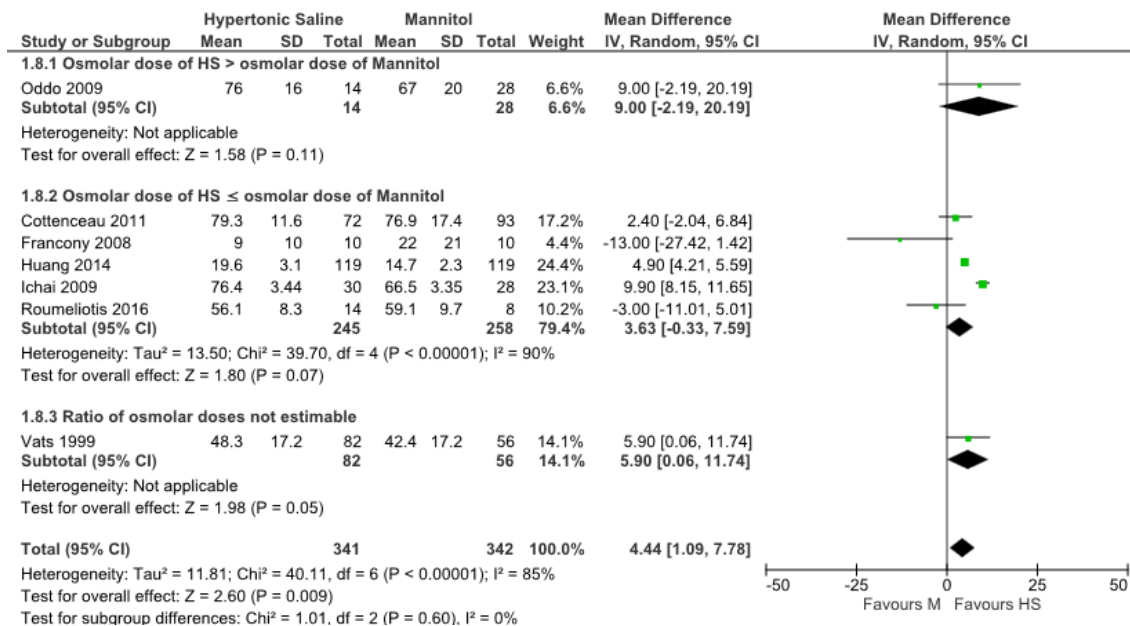


Abbildung 49 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 4: CPP (30–60 min) [mmHg], RCTs und NCTs, Subgruppenanalyse.

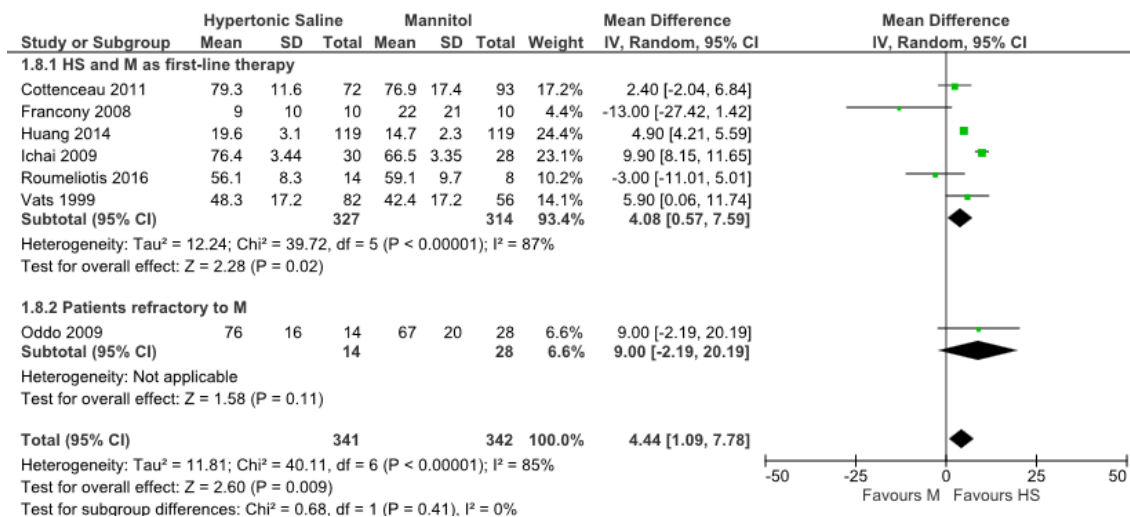


Abbildung 50 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 4: CPP (30–60 min) [mmHg], RCTs und NCTs, Subgruppenanalyse.

Analyse 1.13: Hypertonic Saline versus Mannitol, Outcome 7: erhöhter ICP pro Tag [h/d], ohne Zeitpunkt, RCTs

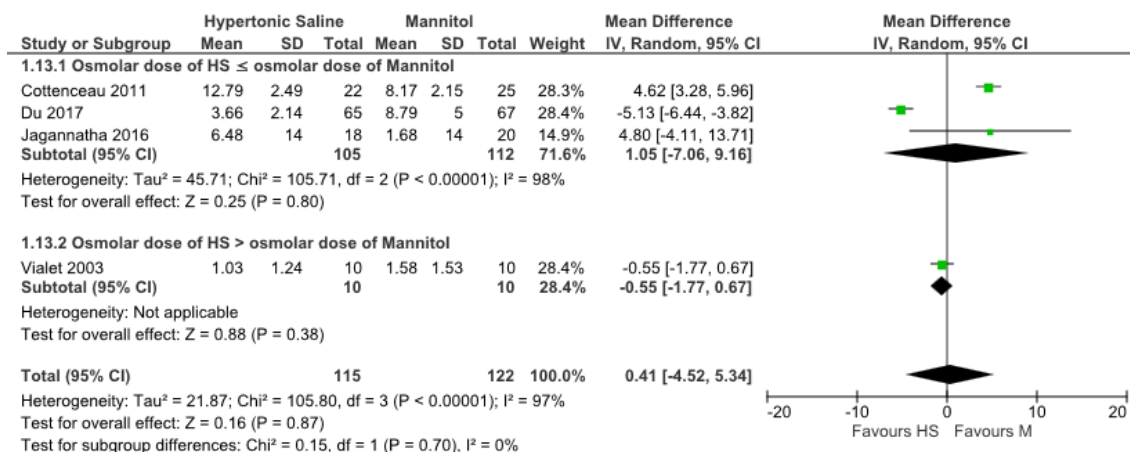


Abbildung 51 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 7: Dauer erhöhten ICPs pro Tag [h/d], RCTs, Subgruppenanalyse.

Analyse 1.14: Hypertonic Saline versus Mannitol, Outcome 7: erhöhter ICP pro Tag [h/d], ohne Zeitpunkt, RCTs und NCTs

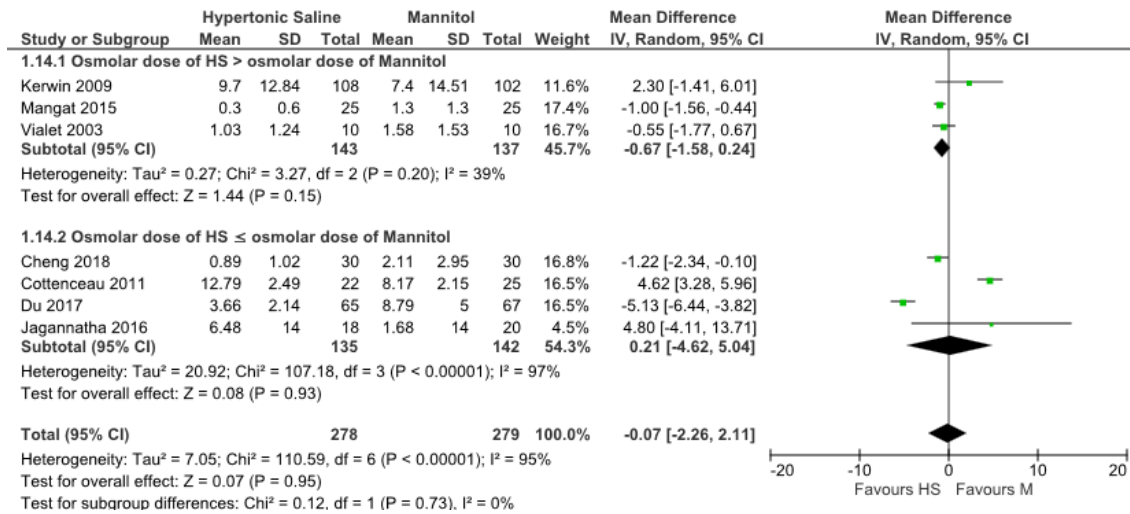
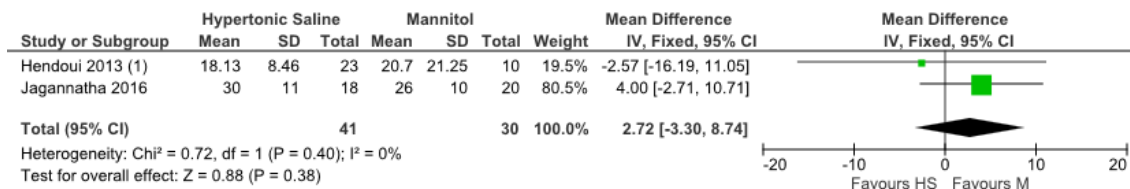


Abbildung 52 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 7: Dauer erhöhten ICPs pro Tag [h/d], RCTs und NCTs, Subgruppenanalyse.

Analyse 1.15: Hypertonic Saline versus Mannitol, Outcome 8: Krankenhausverweildauer [d], ohne Zeitpunkt, RCTs



Footnotes

(1) pooled data

Abbildung 53 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 8: Krankenhausverweildauer [d], RCTs.

Analyse 1.16: Hypertonic Saline versus Mannitol, Outcome 8: Krankenhausverweildauer [d], ohne Zeitpunkt, RCTs und NCTs

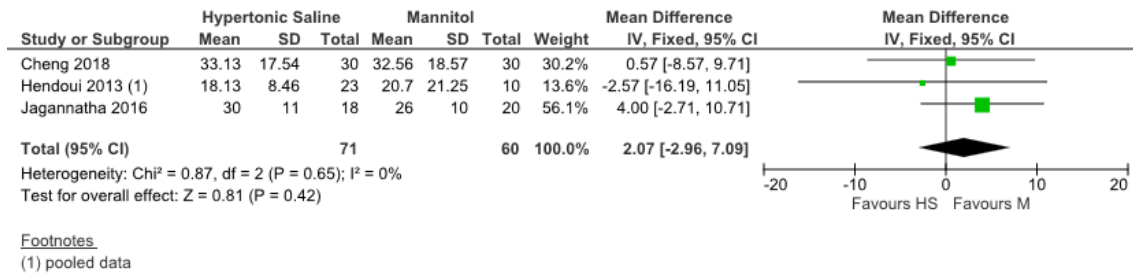


Abbildung 54 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 8: Krankenhausverweildauer [d], RCTs und NCTs.

Analyse 1.17: Hypertonic Saline versus Mannitol, Outcome 9: Intensivstationsverweildauer [d], ohne Zeitpunkt, RCTs

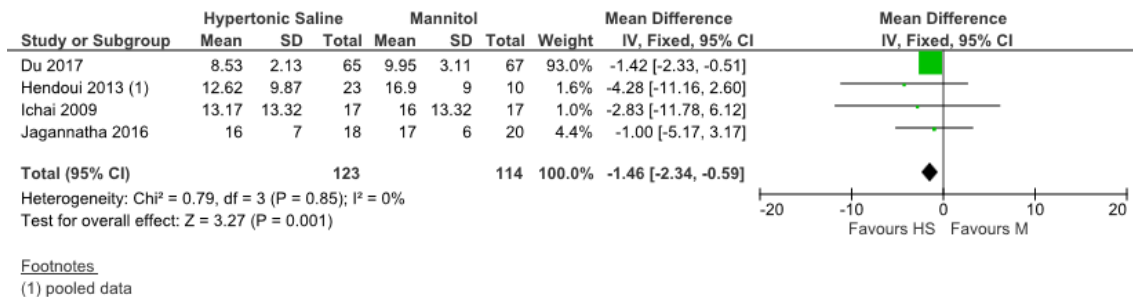


Abbildung 55 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 9: Intensivstationsverweildauer [d], RCTs.

Analyse 1.18: Hypertonic Saline versus Mannitol, Outcome 9: Intensivstationsverweildauer [d], ohne Zeitpunkt, RCTs und NCTs

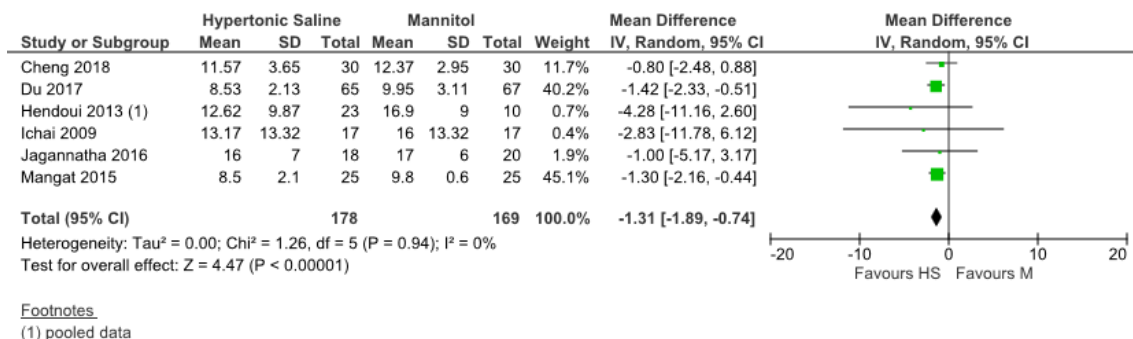


Abbildung 56 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 9: Intensivstationsverweildauer [d], RCTs und NCTs.

**Analyse 1.31: Hypertonic Saline versus Mannitol, Outcome 16: ICP [mmHg],
späte Zeitpunkte (90–120 min), RCTs**

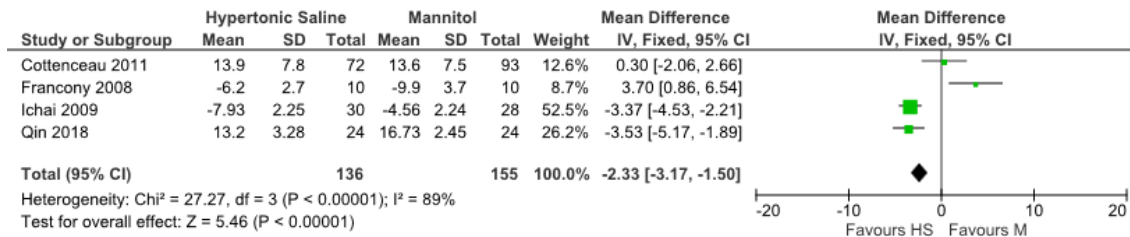
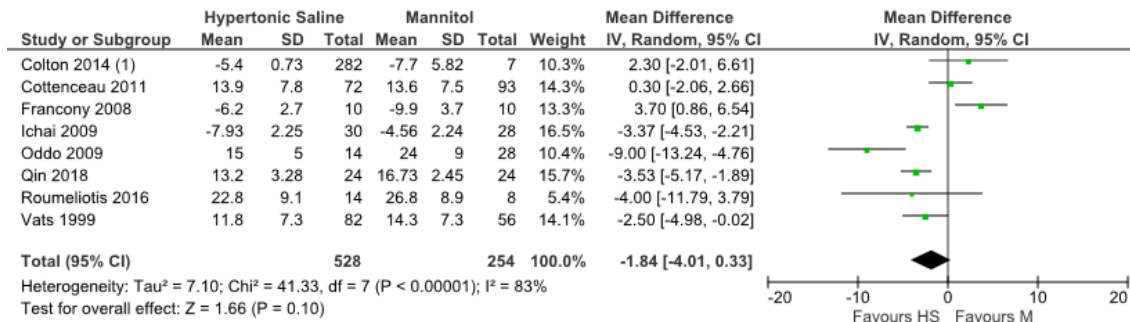


Abbildung 57 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 16: ICP (90–120 min) [mmHg], RCTs.

**Analyse 1.32: Hypertonic Saline versus Mannitol, Outcome 16: ICP [mmHg],
späte Zeitpunkte (90–120 min), RCTs und NCTs**



Footnotes

(1) pooled data

Abbildung 58 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 16: ICP (90–120 min) [mmHg], RCTs und NCTs.

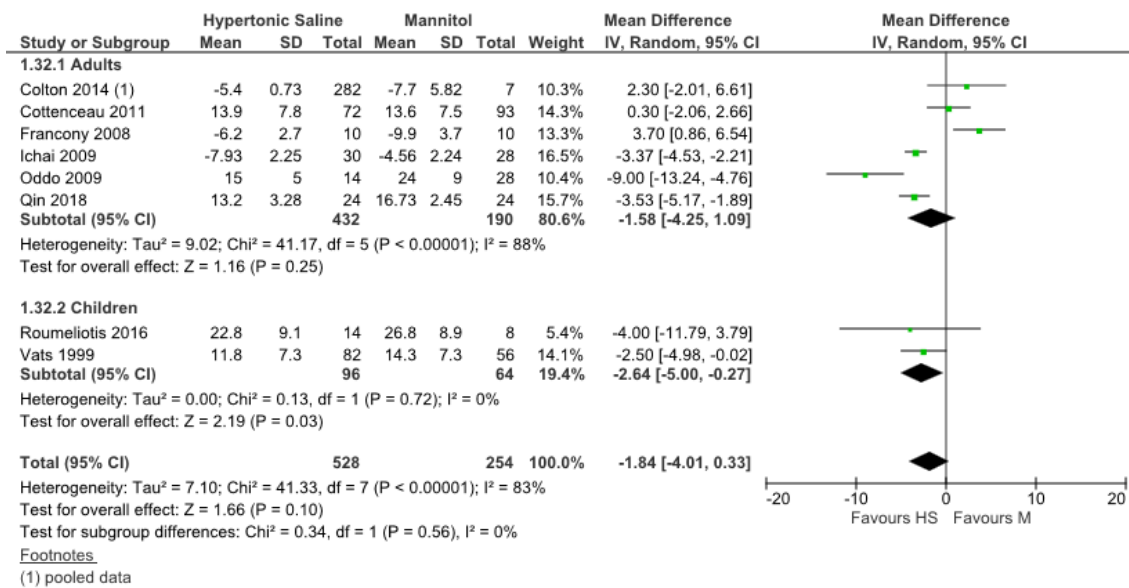


Abbildung 59 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 16: ICP (90–120 min) [mmHg], RCTs und NCTs, Subgruppenanalyse.

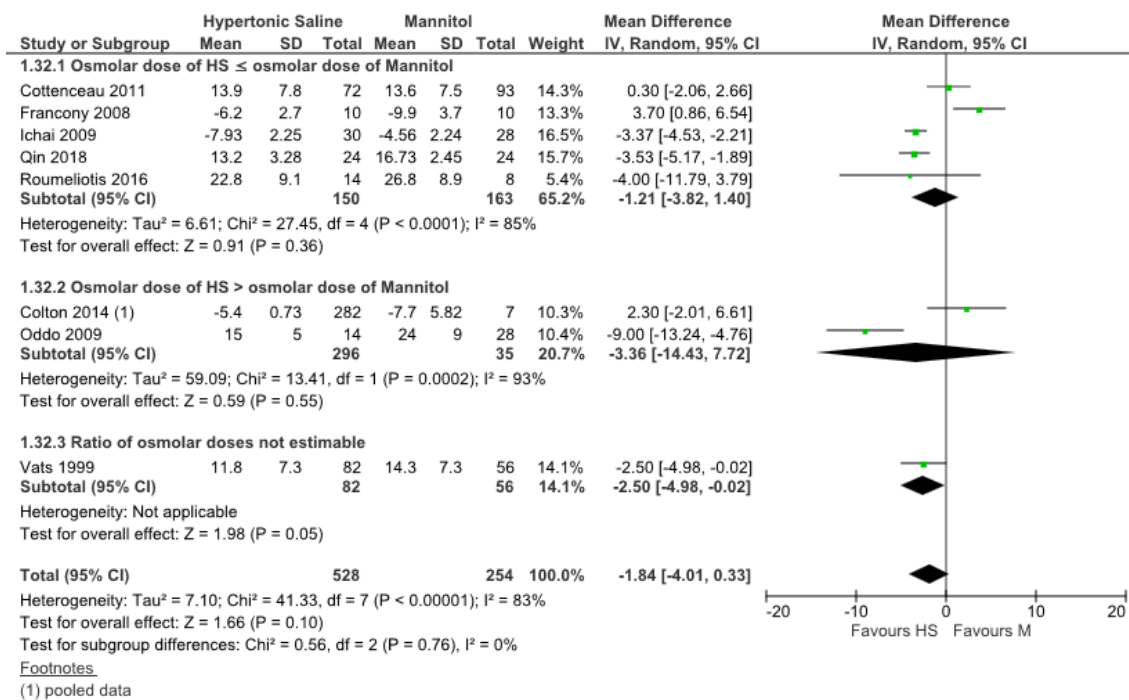


Abbildung 60 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 16: ICP (90–120 min) [mmHg], RCTs und NCTs, Subgruppenanalyse.

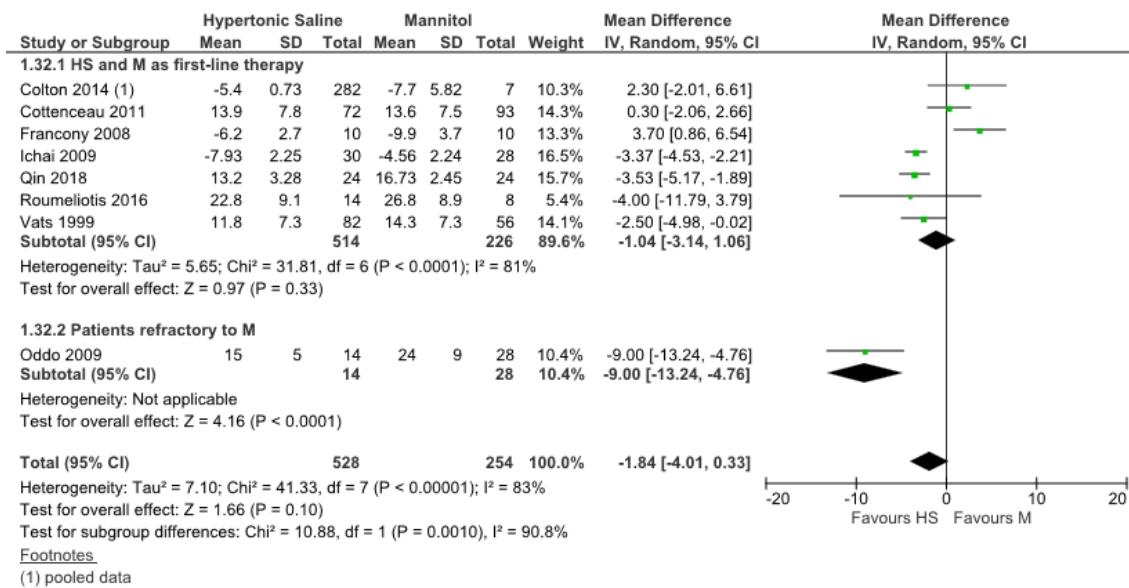


Abbildung 61 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 16: ICP (90–120 min) [mmHg], RCTs und NCTs, Subgruppenanalyse.

Analyse 1.33: Hypertonic Saline versus Mannitol, Outcome 17: CPP [mmHg], späte Zeitpunkte (90–120 min), RCTs

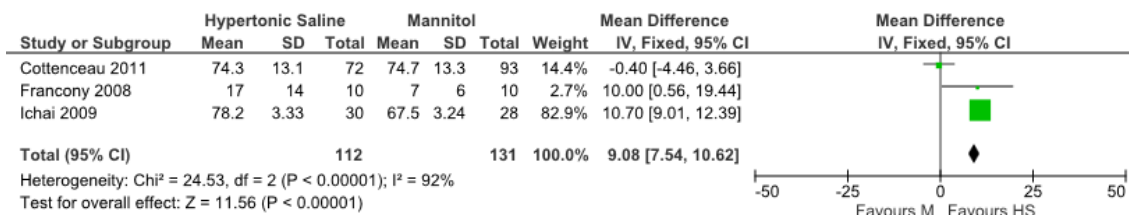


Abbildung 62 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 17: CPP (90–120 min) [mmHg], RCTs.

Analyse 1.34: Hypertonic Saline versus Mannitol, Outcome 17: CPP [mmHg], späte Zeitpunkte (90–120 min), RCTs und NCTs

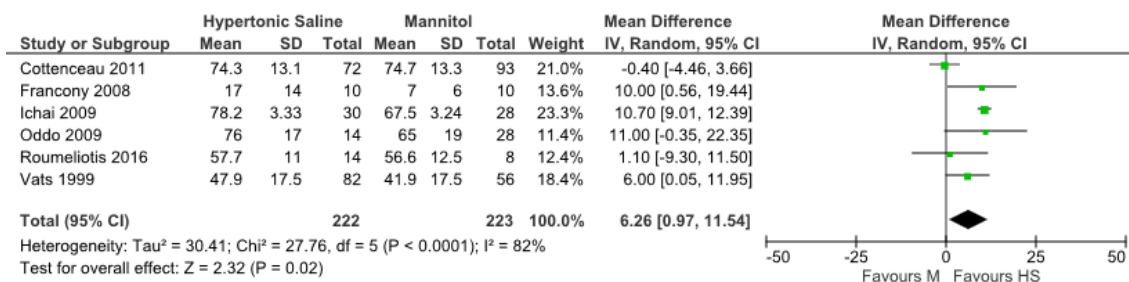


Abbildung 63 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 17: CPP (90–120 min) [mmHg], RCTs und NCTs.

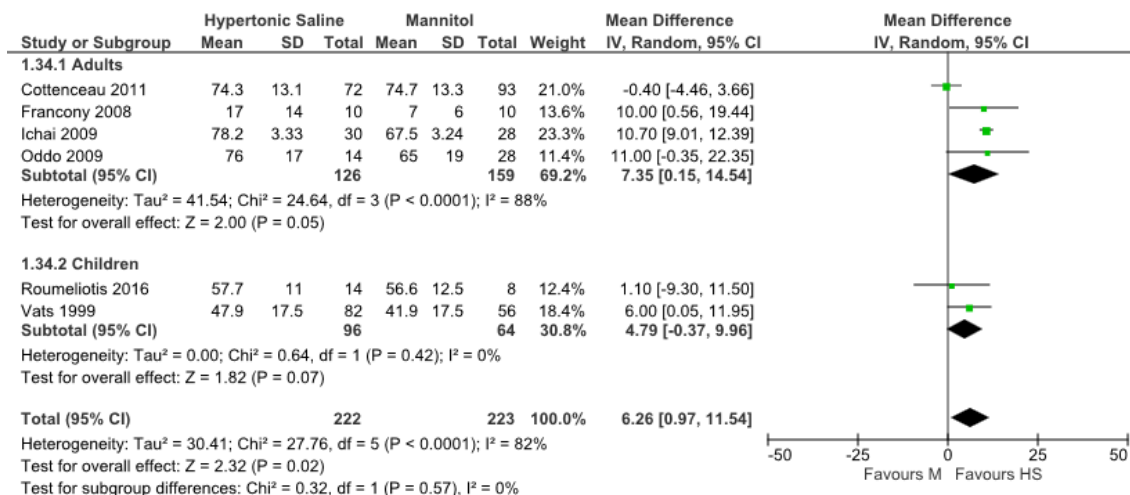


Abbildung 64 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 17: CPP (90–120 min) [mmHg], RCTs und NCTs, Subgruppenanalyse.

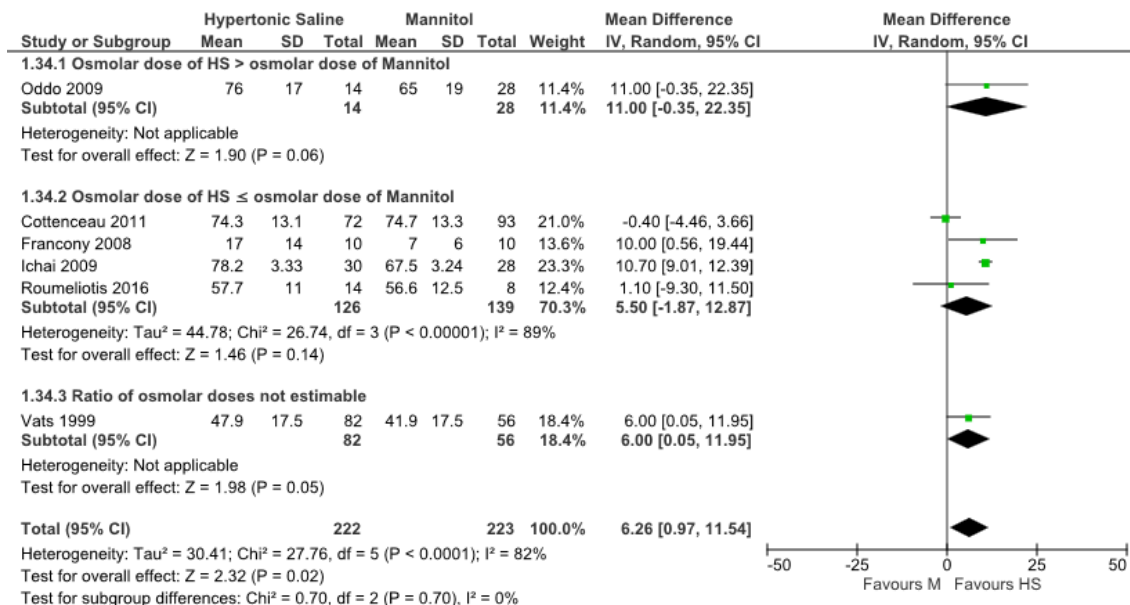


Abbildung 65 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 17: CPP (90–120 min) [mmHg], RCTs und NCTs, Subgruppenanalyse.

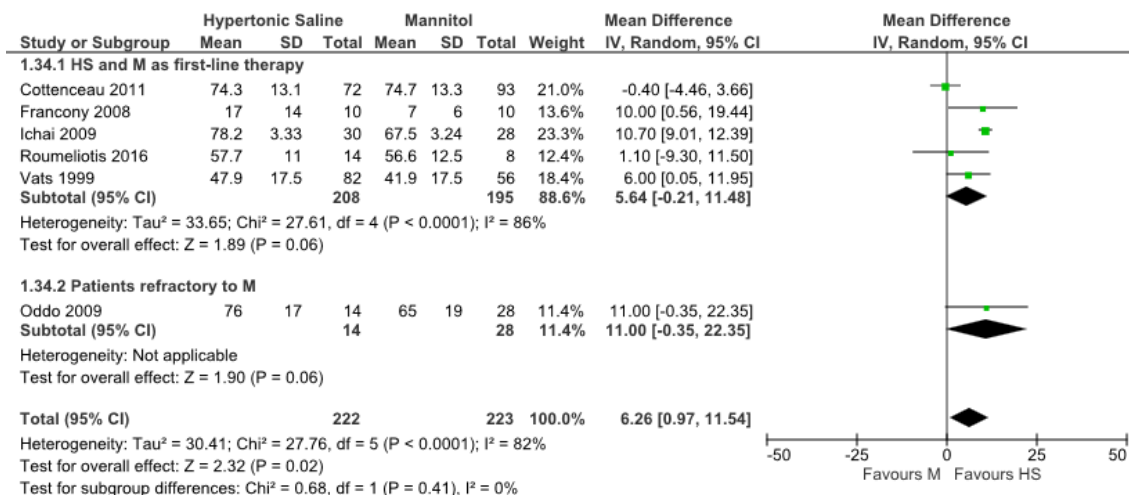


Abbildung 66 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 17: CPP (90–120 min) [mmHg], RCTs und NCTs, Subgruppenanalyse.

Analyse 1.36: Hypertonic Saline versus Mannitol, Outcome 18: pBtO₂ [mmHg], späte Zeitpunkte (90–120 min), RCTs und NCTs

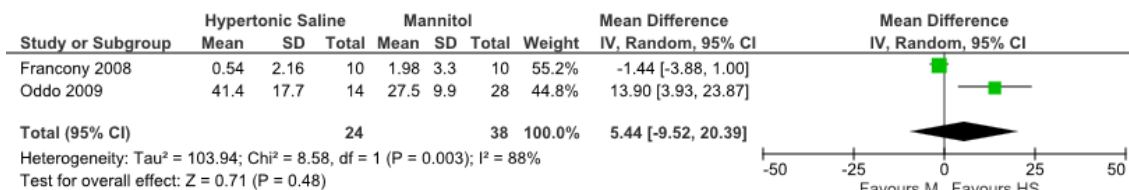
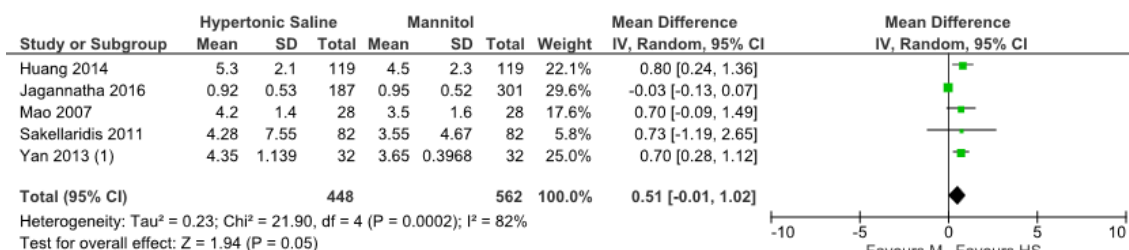


Abbildung 67 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 18: pBtO₂ (90–120 min) [mmHg], RCTs und NCTs.

Analyse 1.37: Hypertonic Saline versus Mannitol, Outcome 19: Dauer des ICP-senkenden Effekts [h], ohne Zeitpunkt, RCTs



Footnotes
(1) pooled data

Abbildung 68 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 19: Dauer des ICP-senkenden Effekts [h], RCTs.

Analyse 1.38: Hypertonic Saline versus Mannitol, Outcome 19: Dauer des ICP-senkenden Effekts [h], ohne Zeitpunkt, RCTs und NCTs

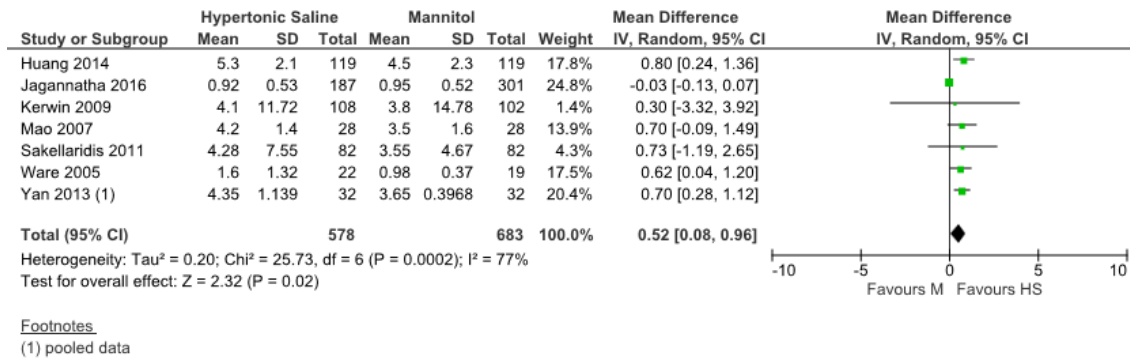


Abbildung 69 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 19: Dauer des ICP-senkenden Effekts [h], RCTs und NCTs.

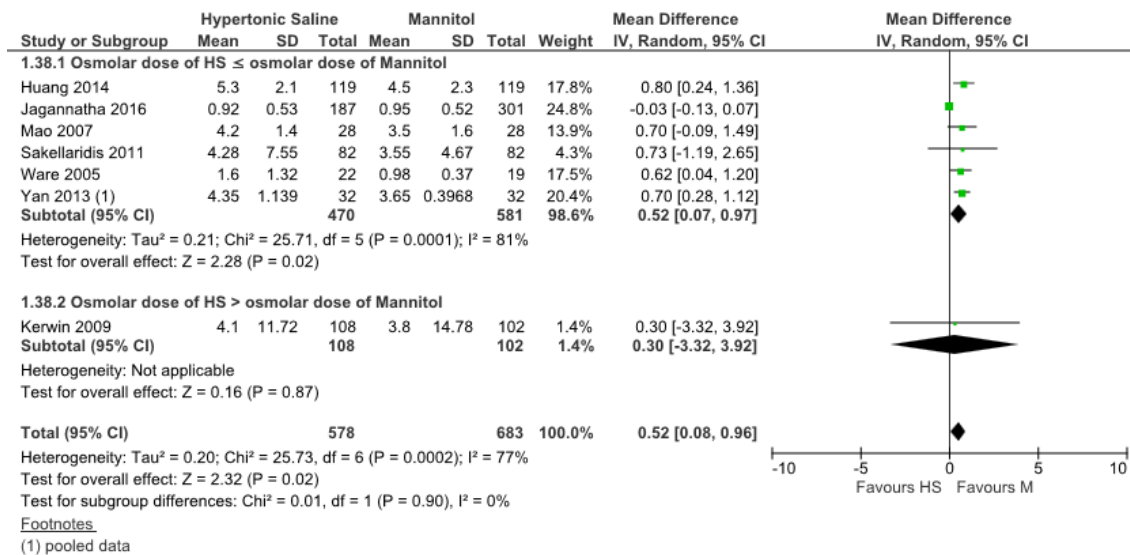


Abbildung 70 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 19: Dauer des ICP-senkenden Effekts [h], RCTs und NCTs, Subgruppenanalyse.

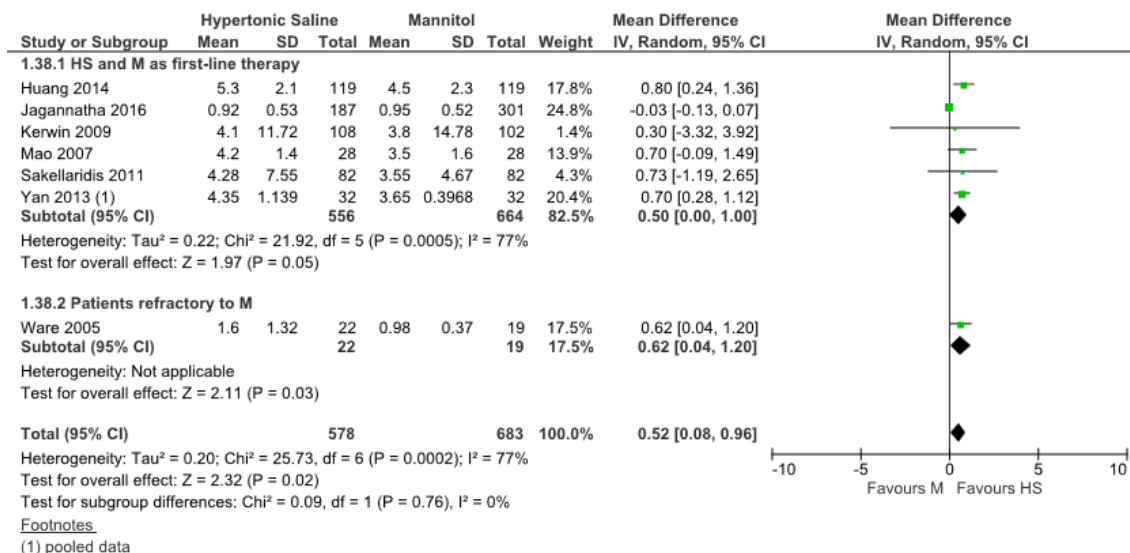


Abbildung 71 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 19: Dauer des ICP-senkenden Effekts [h], RCTs und NCTs, Subgruppenanalyse.

Analyse 1.49: Hypertonic Saline versus Mannitol, Outcome 25: MAP [mmHg], mittlere Zeitpunkte (30–60 min), RCTs

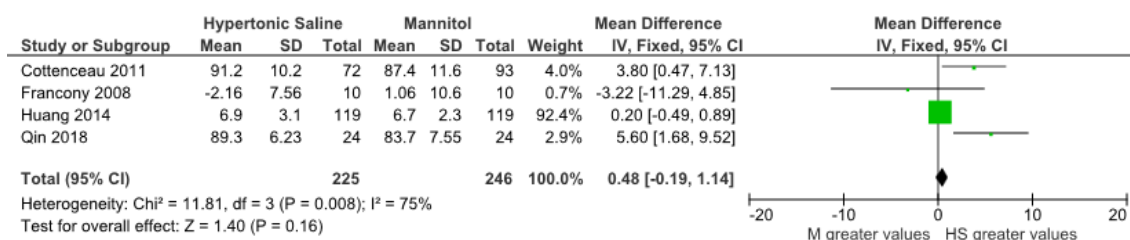


Abbildung 72 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 25: MAP (30–60 min) [mmHg], RCTs.

Analyse 1.50: Hypertonic Saline versus Mannitol, Outcome 25: MAP [mmHg], mittlere Zeitpunkte (30–60 min), RCTs und NCTs

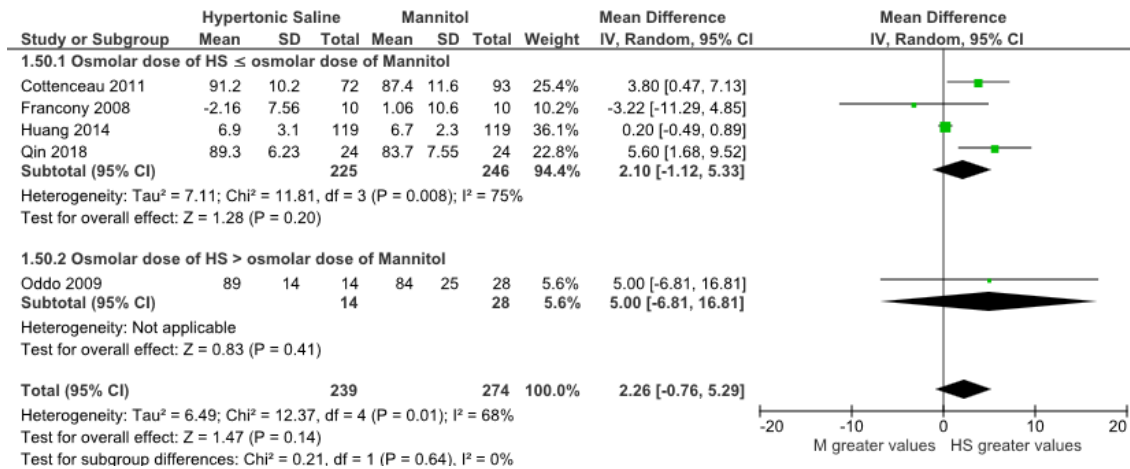


Abbildung 73 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 25: MAP (30–60 min) [mmHg], RCTs und NCTs, Subgruppenanalyse.

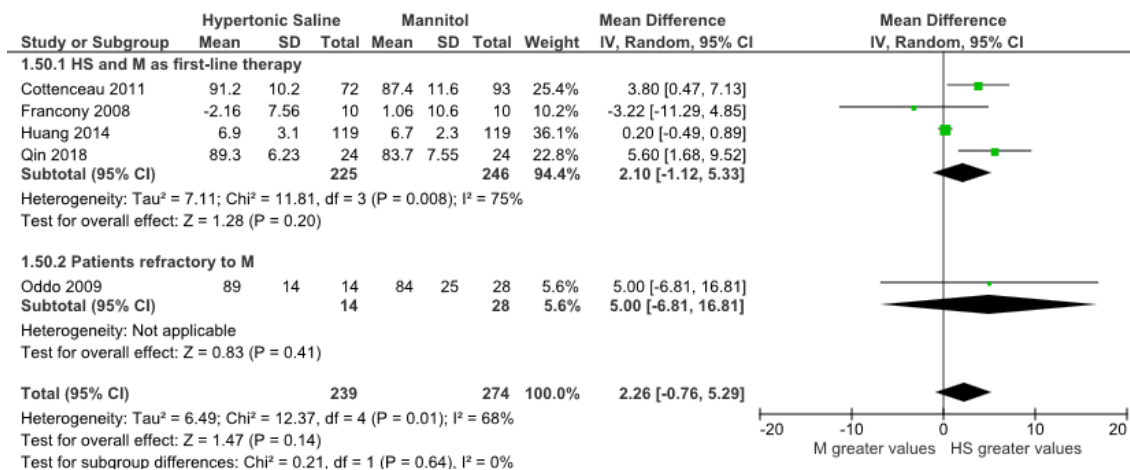


Abbildung 74 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 25: MAP (30–60 min) [mmHg], RCTs und NCTs, Subgruppenanalyse.

Analyse 1.51: Hypertonic Saline versus Mannitol, Outcome 26: MAP [mmHg], späte Zeitpunkte (6–24 h), RCTs

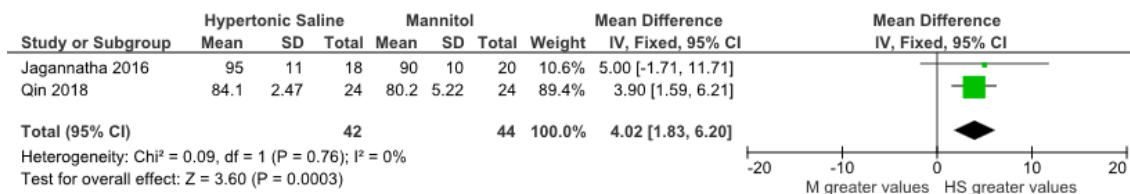


Abbildung 75 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 26: MAP (6–24 h) [mmHg], RCTs.

Analyse 1.59: Hypertonic Saline versus Mannitol, Outcome 30: Serum-Natrium [mmol/L], frühe Zeitpunkte (0–15 min), RCTs

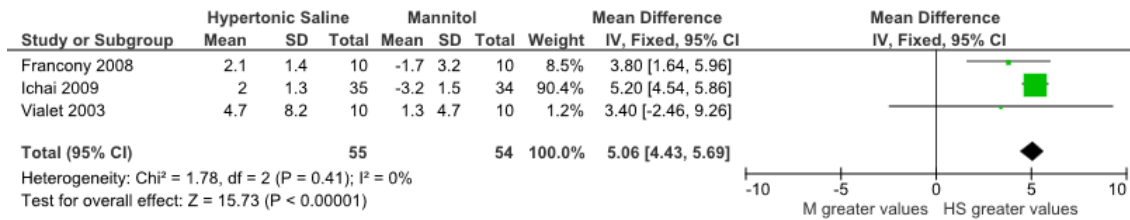


Abbildung 76 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 30: Serum-Natrium (0–15 min) [mmol/L], RCTs.

Analyse 1.61: Hypertonic Saline versus Mannitol, Outcome 31: Serum-Natrium [mmol/L], mittlere Zeitpunkte (30–60 min), RCTs

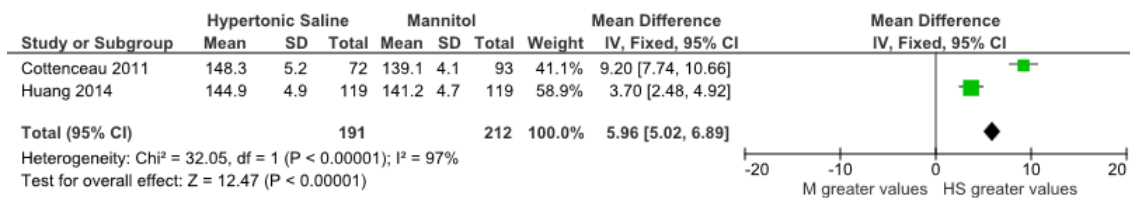
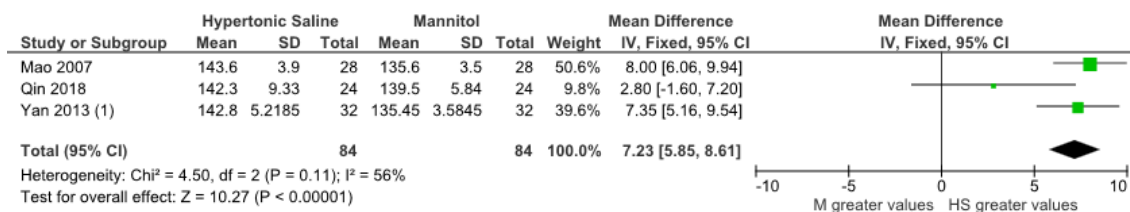


Abbildung 77 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 31: Serum-Natrium (30–60 min) [mmol/L], RCTs.

Analyse 1.63: Hypertonic Saline versus Mannitol, Outcome 32: Serum-Natrium [mmol/L], späte Zeitpunkte (6–24 h), RCTs



Footnotes

(1) pooled data

Abbildung 78 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 32: Serum-Natrium (6–24 h) [mmol/L], RCTs.

Analyse 1.67: Hypertonic Saline versus Mannitol, Outcome 34: Serum-Osmolalität [mOsm/kg], mittlere Zeitpunkte (30–60 min), RCTs

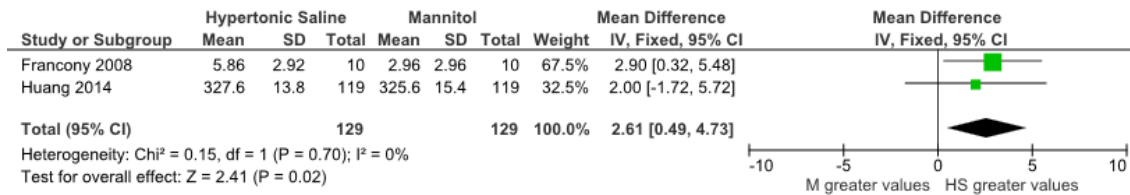
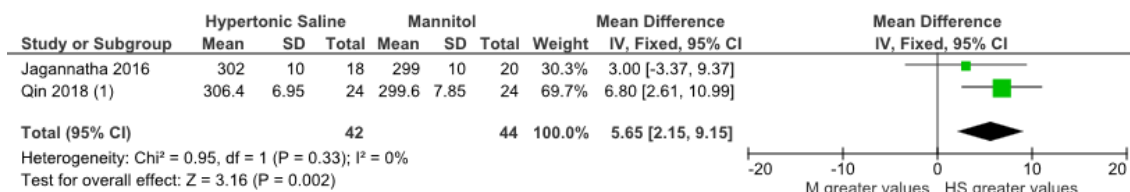


Abbildung 79 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 34: Serum-Osmolalität (30–60 min) [mOsm/kg], RCTs.

Analyse 1.69: Hypertonic Saline versus Mannitol, Outcome 35: Serum-Osmolalität [mOsm/kg], späte Zeitpunkte (6–24 h), RCTs



Footnotes

(1) osmolality in mmol/L

Abbildung 80 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 35: Serum-Osmolalität (6–24 h) [mOsm/kg], RCTs.

Analyse 1.71: Hypertonic Saline versus Mannitol, Outcome 36: Volumenbilanz [L], in den ersten 24 h, RCTs

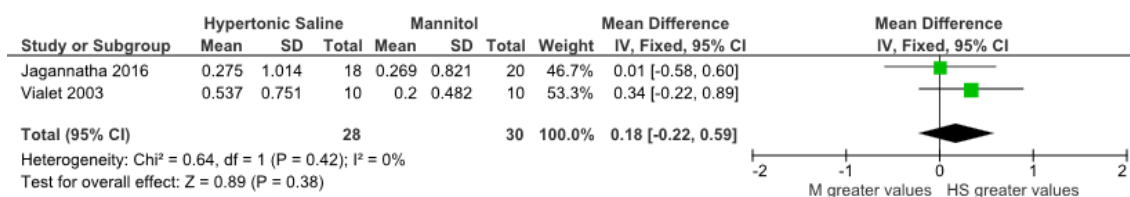
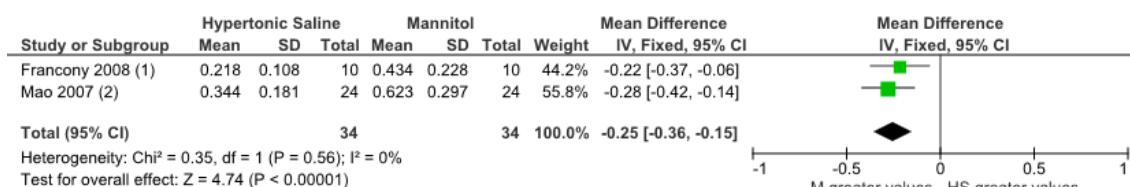


Abbildung 81 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 36: Volumenbilanz (24 h) [L], RCTs.

Analyse 1.73: Hypertonic Saline versus Mannitol, Outcome 37: Urinausscheidung [L], in den ersten 24 h, RCTs



Footnotes

(1) at 2 hours

(2) at 3 hours

Abbildung 82 Forest-Plot des Vergleichs 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 37: Urinausscheidung (24 h) [L], RCTs.

8.3.2 Vergleich 2: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie bei Schädel-Hirn-Trauma

Analyse 2.2: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 1: Mortalität, Studienende, RCTs und NCTs

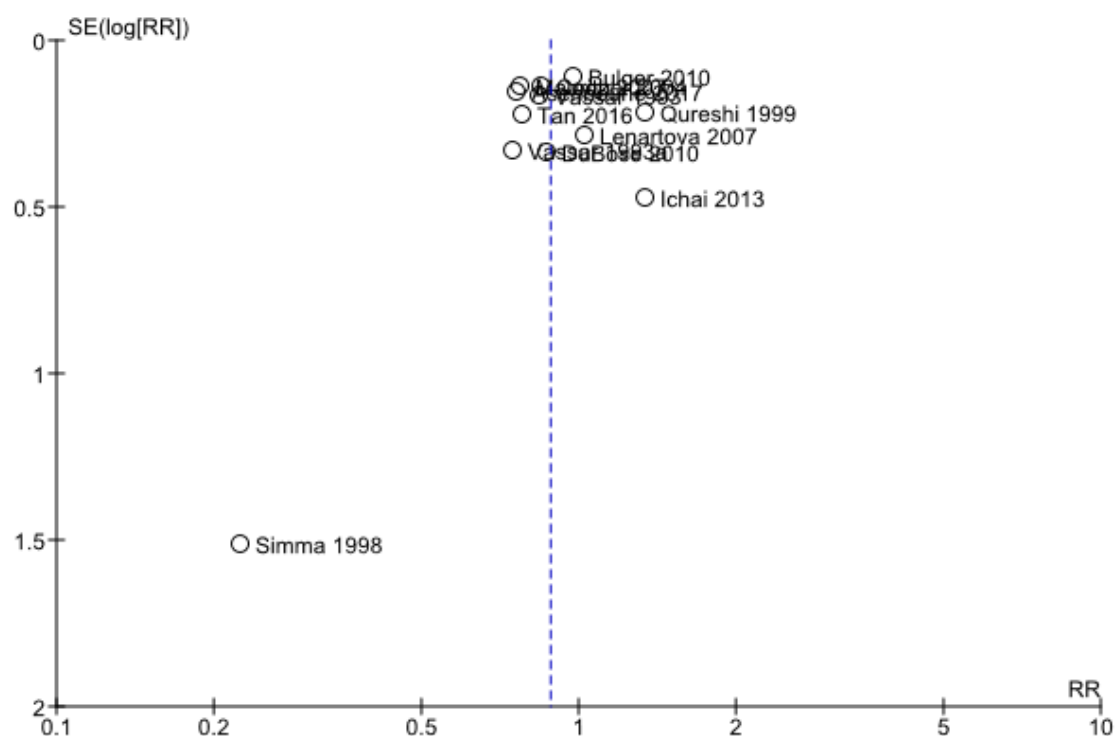


Abbildung 83 Funnel-Plot des Vergleichs 2: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 2: Mortalität zum Ende des Studien-Follow-up, RCTs und NCTs.

Analyse 2.6: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 3: maschinelle Beatmung, Dauer [d], ohne Zeitpunkt, RCTs und NCTs

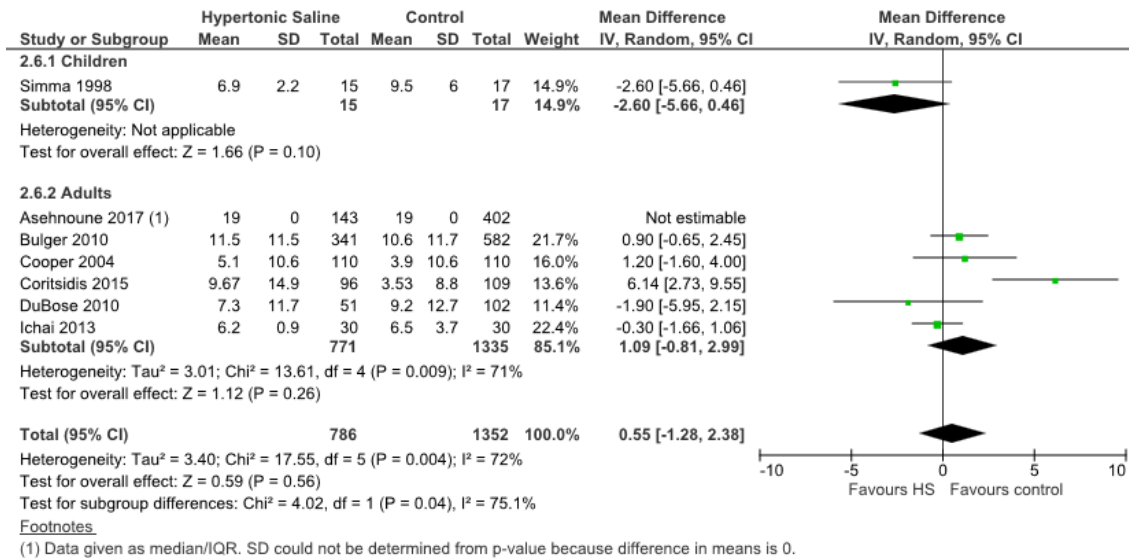


Abbildung 84 Forest-Plot des Vergleichs 2: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 3: maschinelle Beatmung, Dauer [d], RCTs und NCTs, Subgruppenanalyse.

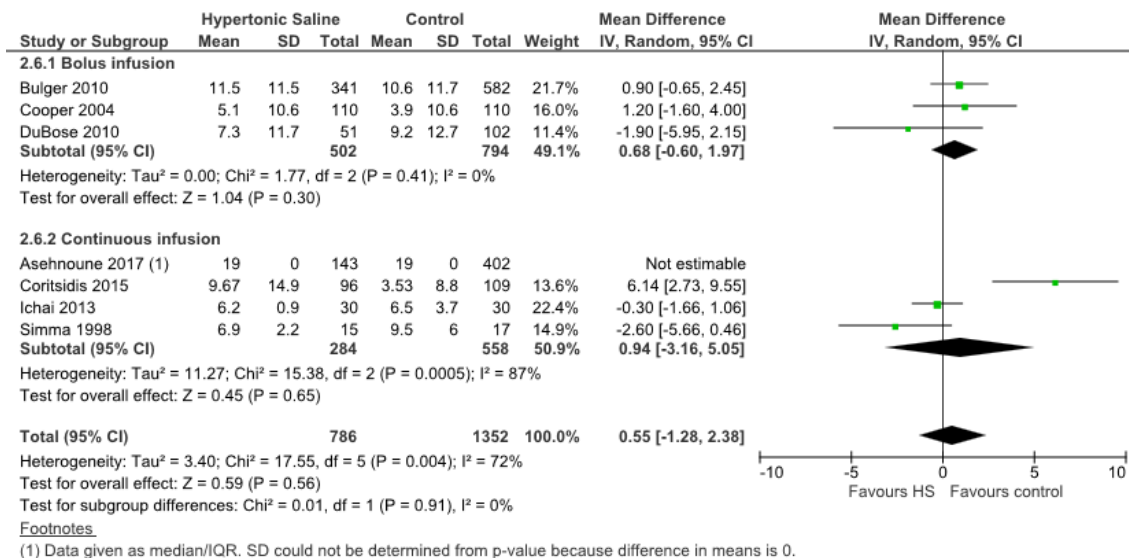


Abbildung 85 Forest-Plot des Vergleichs 2: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 3: maschinelle Beatmung, Dauer [d], RCTs und NCTs, Subgruppenanalyse.

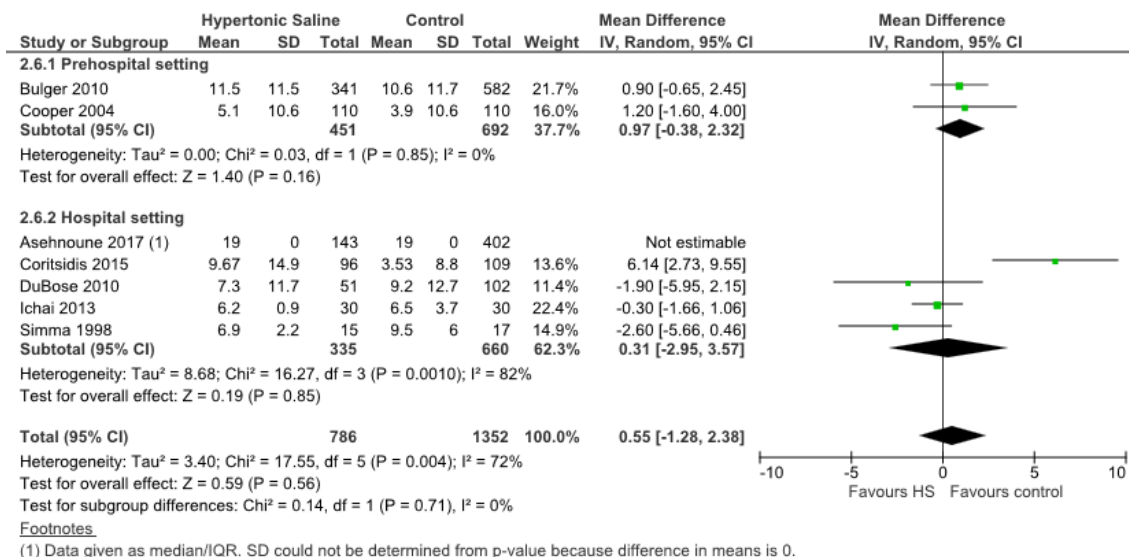


Abbildung 86 Forest-Plot des Vergleichs 2: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 3: maschinelle Beatmung, Dauer [d], RCTs und NCTs, Subgruppenanalyse.

Analyse 2.15: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 8: Krankenhausverweildauer [d], ohne Zeitpunkt, RCTs

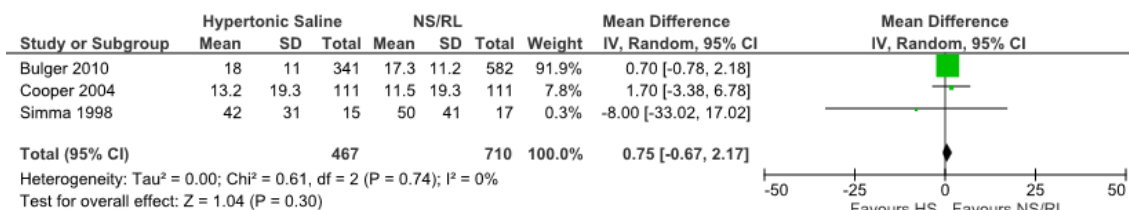


Abbildung 87 Forest-Plot des Vergleichs 2: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 8: Krankenhausverweildauer [d], RCTs.

Analyse 2.16: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 8: Krankenhausverweildauer [d], ohne Zeitpunkt, RCTs und NCTs

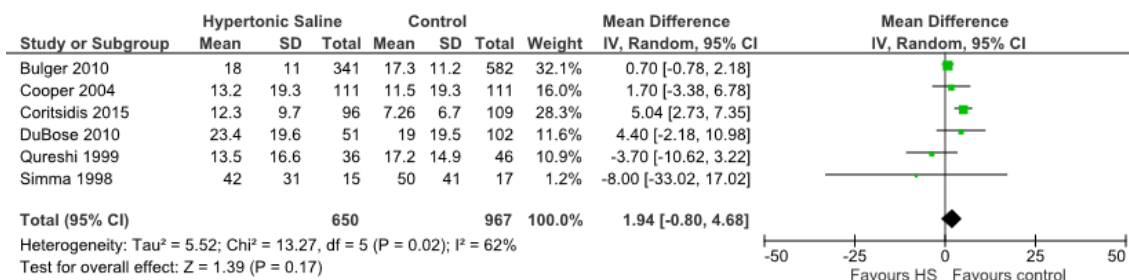


Abbildung 88 Forest-Plot des Vergleichs 2: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 8: Krankenhausverweildauer [d], RCTs und NCTs.

Analyse 2.17: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 9: Intensivstationsverweildauer [d], ohne Zeitpunkt, RCTs

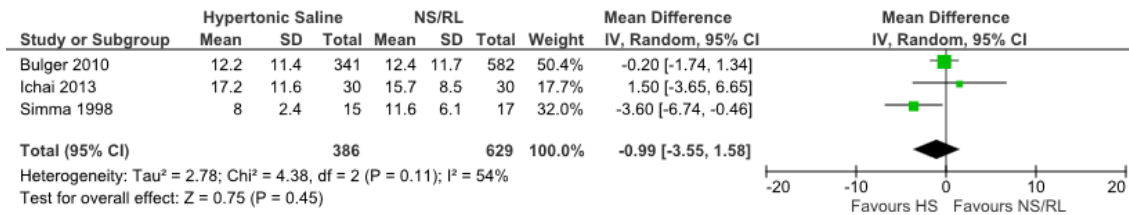


Abbildung 89 Forest-Plot des Vergleichs 2: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 9: Intensivstationsverweildauer [d], RCTs.

Analyse 2.18: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 9: Intensivstationsverweildauer [d], ohne Zeitpunkt, RCTs und NCTs

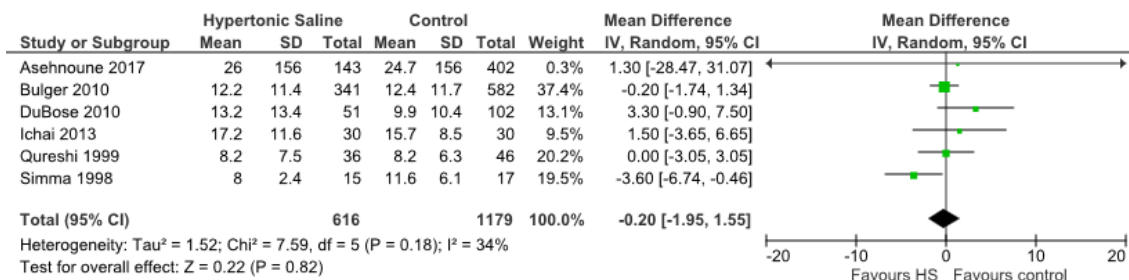


Abbildung 90 Forest-Plot des Vergleichs 2: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 9: Intensivstationsverweildauer [d], RCTs und NCTs.

Analyse 2.61: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 31: Serum-Natrium [mmol/L], mittlere Zeitpunkte (30–60 min), RCTs

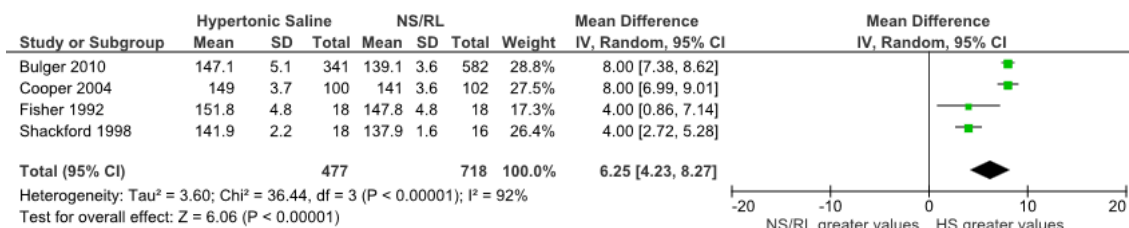


Abbildung 91 Forest-Plot des Vergleichs 2: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 31: Serum-Natrium (30–60 min) [mmol/L], RCTs.

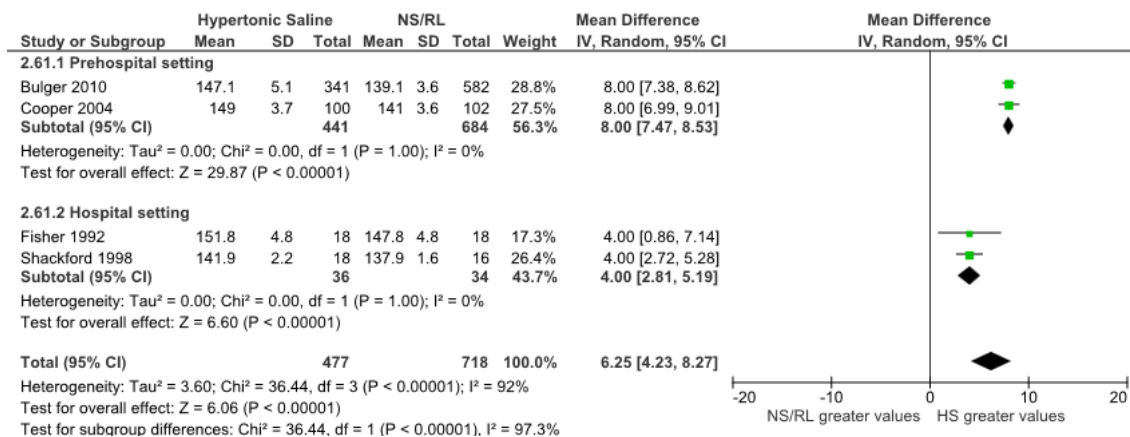


Abbildung 92 Forest-Plot des Vergleichs 2: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 31: Serum-Natrium (30–60 min) [mmol/L], RCTs, Subgruppenanalysen.

Analyse 2.64: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 32: Serum-Natrium [mmol/L], späte Zeitpunkte (6–24 h), RCTs und NCTs

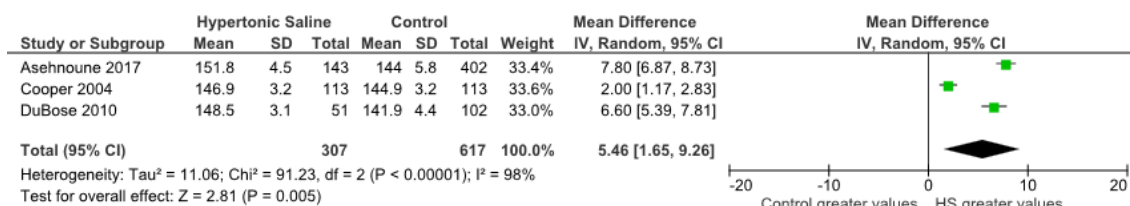


Abbildung 93 Forest-Plot des Vergleichs 2: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 32: Serum-Natrium (6–24 h) [mmol/L], RCTs und NCTs.

Analyse 2.67: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 34: Serum-Osmolalität [mOsm/kg], mittlere Zeitpunkte (30–60 min), RCTs

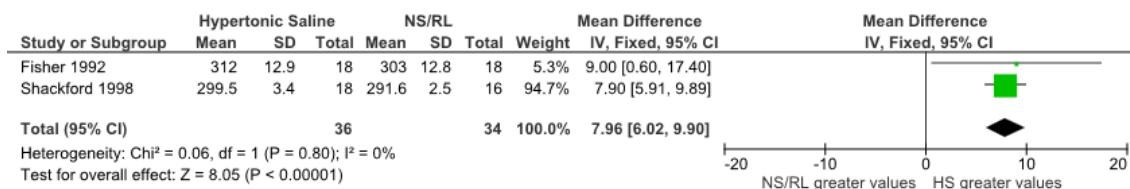


Abbildung 94 Forest-Plot des Vergleichs 2: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 34: Serum-Osmolalität (30–60 min) [mOsm/kg], RCTs.

Analyse 2.77: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 39: Infusionsvolumen [L], in den ersten 24 h, RCTs

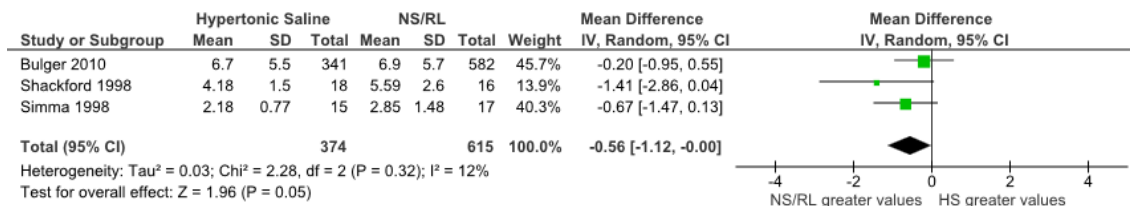
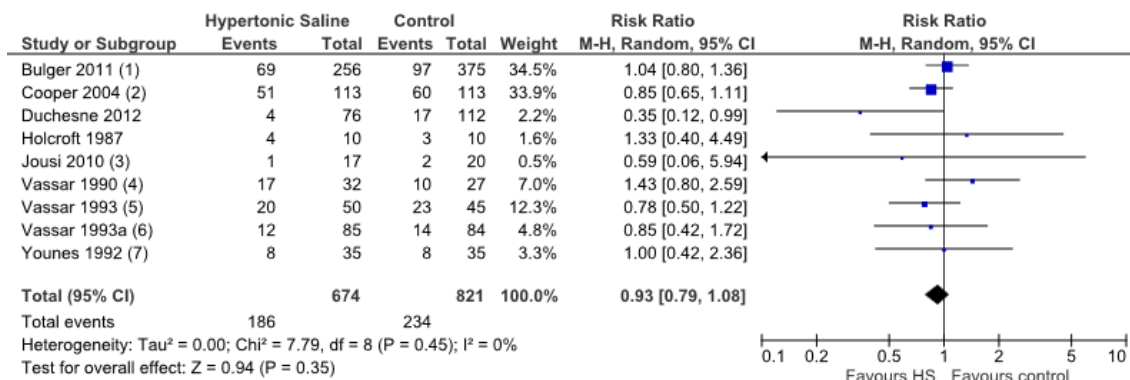


Abbildung 95 Forest-Plot des Vergleichs 2: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas, Outcome 39: Infusionsvolumen (24 h) [L], RCTs.

8.3.3 Vergleich 3: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie bei traumatisch hämorrhagischem Schock

Analyse 3.2: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 1: Mortalität, Studienende, RCTs und NCTs



Footnotes

- (1) at 28 days
- (2) at 6 months
- (3) at hospital-discharge
- (4) at hospital-discharge
- (5) at hospital-discharge
- (6) at hospital-discharge
- (7) at hospital-discharge

Abbildung 96 Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 1: Mortalität zum Ende des Studien-Follow-up, RCTs und NCTs.

Analyse 3.10: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 5: SBP [mmHg], mittlere Zeitpunkte (30–60 min), RCTs und NCTs

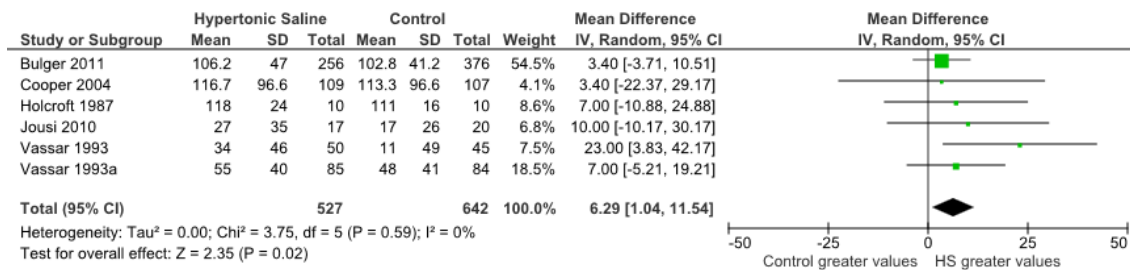


Abbildung 97 Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 5: SBP (30–60 min), RCTs und NCTs.

Analyse 3.15: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 8: Krankenhausverweildauer [d], ohne Zeitpunkt, RCTs

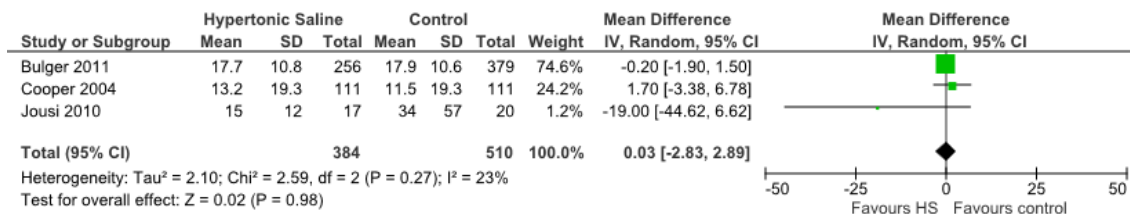


Abbildung 98 Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 8: Krankenhausverweildauer [d], RCTs.

Analyse 3.16: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 8: Krankenhausverweildauer [d], ohne Zeitpunkt, RCTs und NCTs

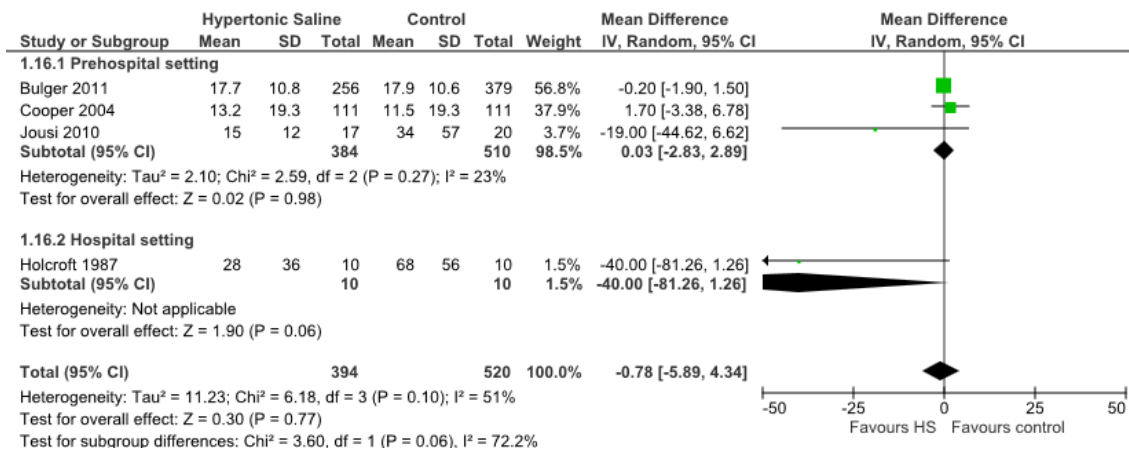


Abbildung 99 Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 8: Krankenhausverweildauer [d], RCTs und NCTs, Subgruppenanalysen.

Analyse 3.17: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 9: Intensivstationsverweildauer [d], ohne Zeitpunkt, RCTs

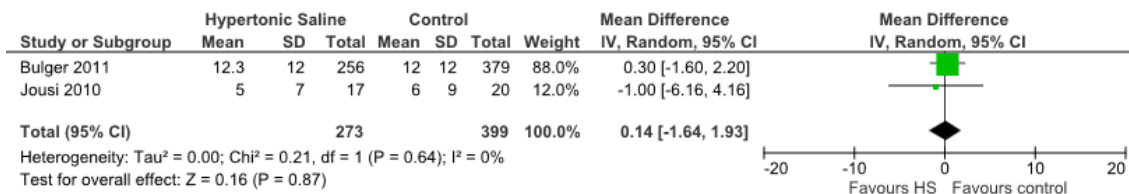


Abbildung 100 Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 9: Intensivstationsverweildauer [d], RCTs.

Analyse 3.18: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 9: Intensivstationsverweildauer [d], ohne Zeitpunkt, RCTs und NCTs

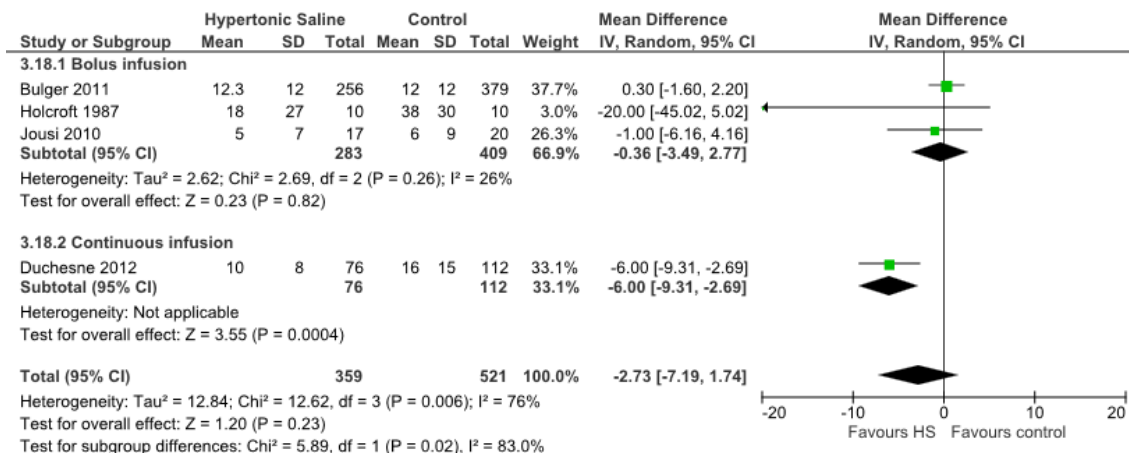


Abbildung 101 Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 9: Intensivstationsverweildauer [d], RCTs und NCTs, Subgruppenanalysen.

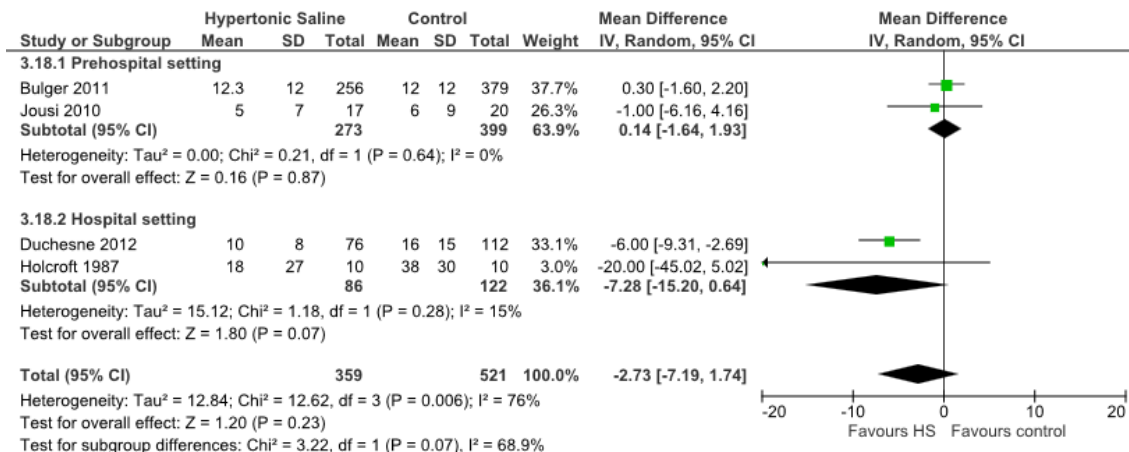


Abbildung 102 Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 9: Intensivstationsverweildauer [d], RCTs und NCTs, Subgruppenanalysen.

Analyse 3.25: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 13: arterieller pH-Wert, frühe Zeitpunkte (0–15 min), RCTs

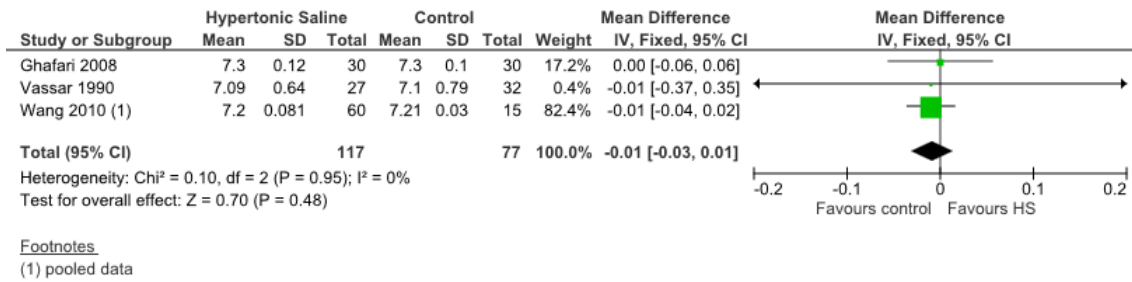


Abbildung 103 Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 13: arterieller pH-Wert (0–15 min), RCTs.

Analyse 3.27: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 14: arterieller pH-Wert, mittlere Zeitpunkte (30–60 min), RCTs

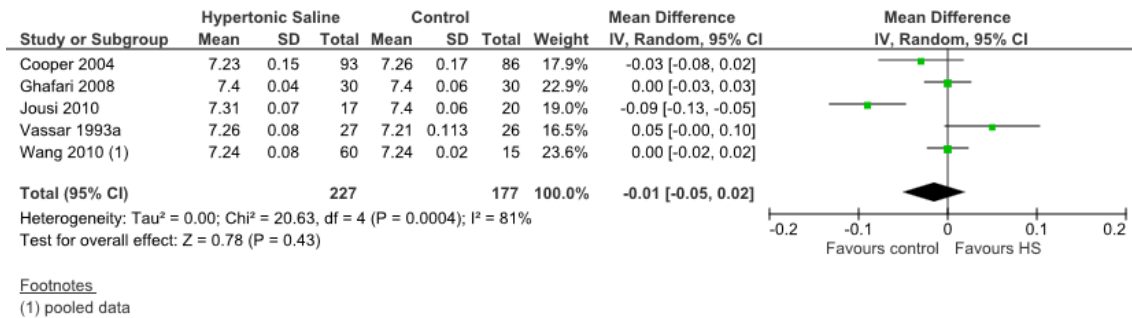


Abbildung 104 Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 14: arterieller pH-Wert (30–60 min), RCTs.

Analyse 3.28: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 14: arterieller pH-Wert, mittlere Zeitpunkte (30–60 min), RCTs und NCTs

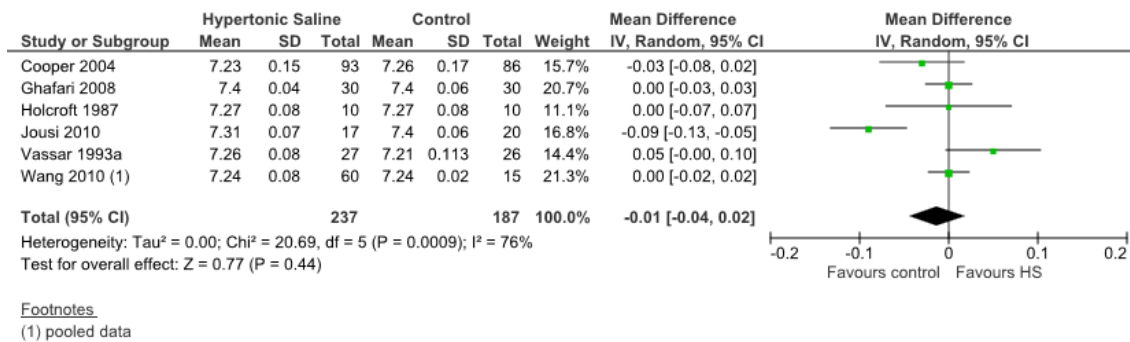


Abbildung 105 Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 14: arterieller pH-Wert (30–60 min), RCTs und NCTs.

Analyse 3.30: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 15: arterieller pH-Wert, späte Zeitpunkte (6–24 h), RCTs und NCTs

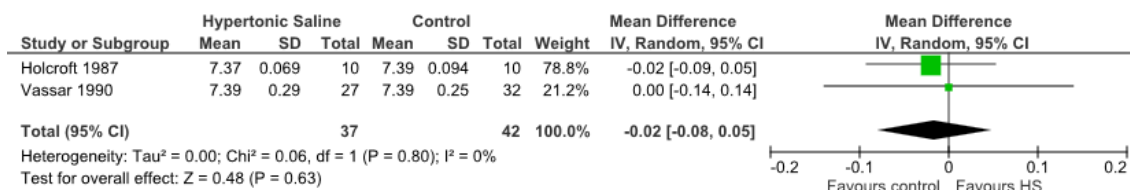


Abbildung 106 Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 15: arterieller pH-Wert (6–24 h), RCTs und NCTs.

Analyse 3.37: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 19: Basenüberschuss [mmol/L], mittlere Zeitpunkte (30–60 min), RCTs

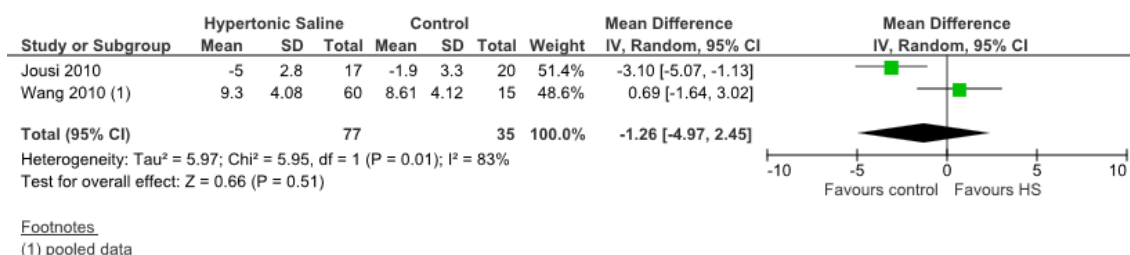


Abbildung 107 Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 19: Basenüberschuss (30–60 min) [mmol/L], RCTs.

Analyse 3.45: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 23: MAP [mmHg], frühe Zeitpunkte (0–15 min), RCTs

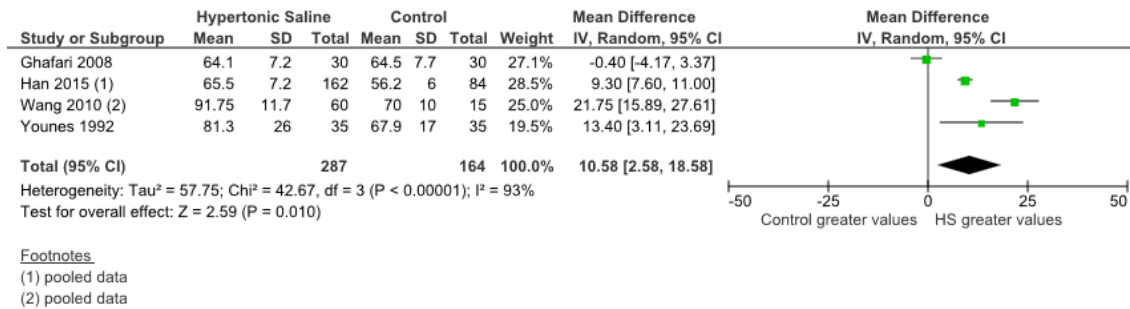


Abbildung 108 Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 23: MAP (0–15 min), RCTs.

Analyse 3.47: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 24: MAP [mmHg], mittlere Zeitpunkte (30–60 min), RCTs

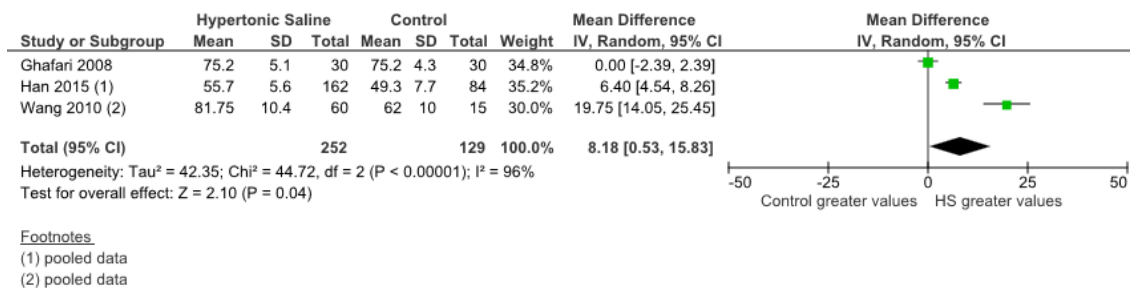


Abbildung 109 Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 24: MAP (30–60 min), RCTs.

Analyse 3.51: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 26: Herzfrequenz [1/min], frühe Zeitpunkte (0–15 min), RCTs

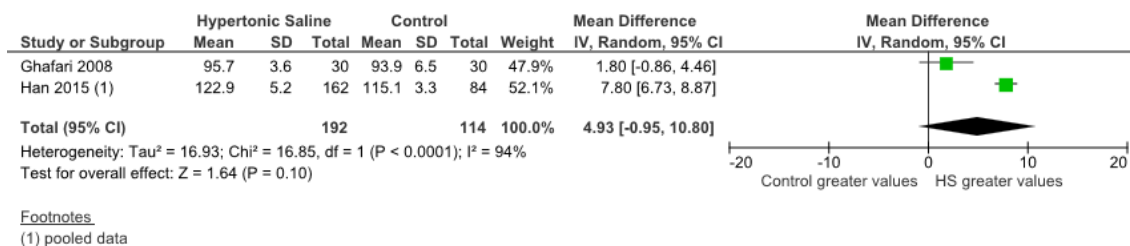
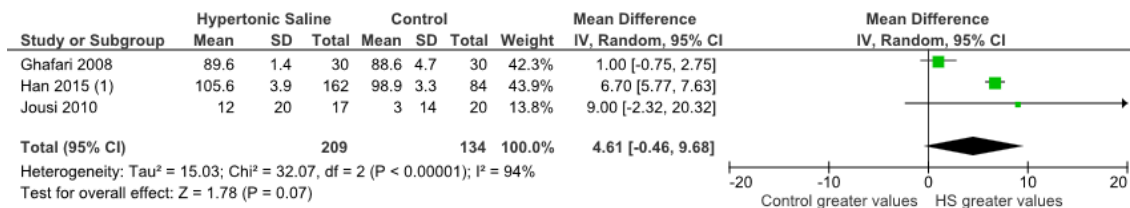


Abbildung 110 Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 26: Herzfrequenz (0–15 min) [1/min], RCTs.

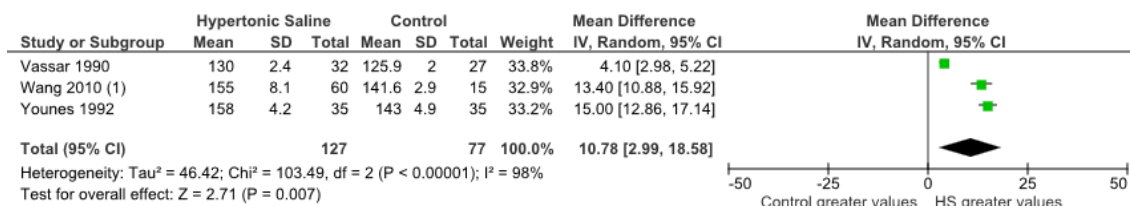
Analyse 3.53: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 27: Herzfrequenz [1/min], mittlere Zeitpunkte (30–60 min), RCTs



Footnotes
(1) pooled data

Abbildung 111 Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 27: Herzfrequenz (30–60 min) [1/min], RCTs.

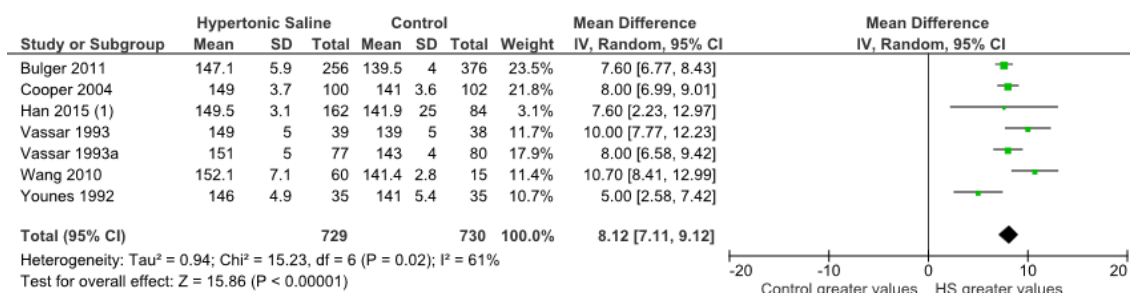
Analyse 3.57: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 29: Serum-Natrium [mmol/L], frühe Zeitpunkte (0–15 min), RCTs



Footnotes
(1) pooled data

Abbildung 112 Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 29: Serum-Natrium (0–15 min) [mmol/L], RCTs.

Analyse 3.59: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 30: Serum-Natrium [mmol/L], mittlere Zeitpunkte (30–60 min), RCTs



Footnotes
(1) pooled data

Abbildung 113 Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 30: Serum-Natrium (30–60 min) [mmol/L], RCTs.

Analyse 3.60: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 30: Serum-Natrium [mmol/L], mittlere Zeitpunkte (30–60 min), RCTs und NCTs

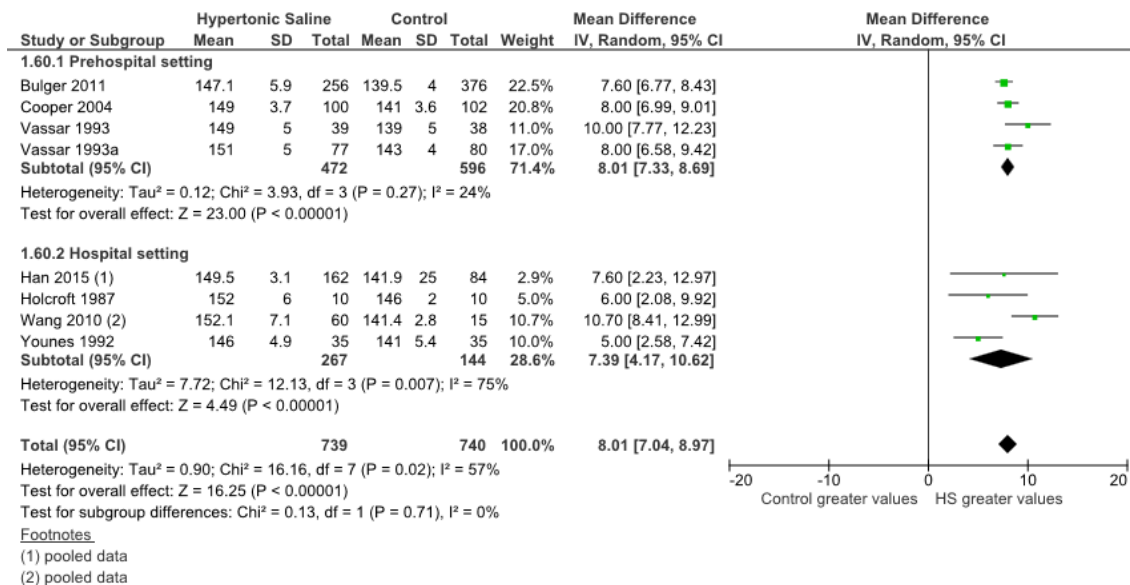


Abbildung 114 Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 30: Serum-Natrium (30–60 min) [mmol/L], RCTs und NCTs, Subgruppenanalyse.

Analyse 3.61: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 31: Serum-Natrium [mmol/L], späte Zeitpunkte (6–24 h), RCTs

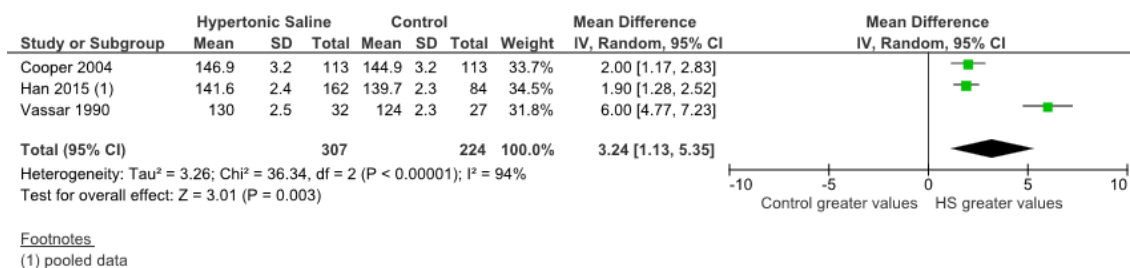


Abbildung 115 Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 31: Serum-Natrium (6–24 h) [mmol/L], RCTs.

Analyse 3.63: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 32: Serum-Osmolalität [mOsm/kg], frühe Zeitpunkte (0–15 min), RCTs

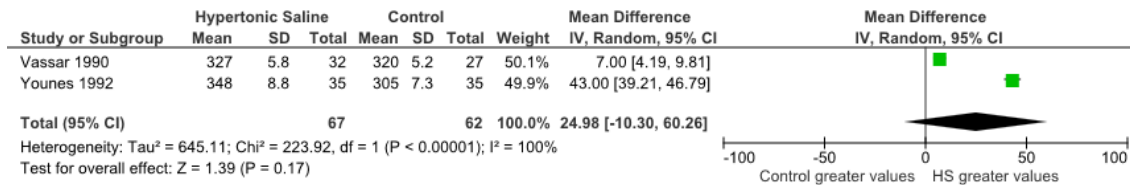
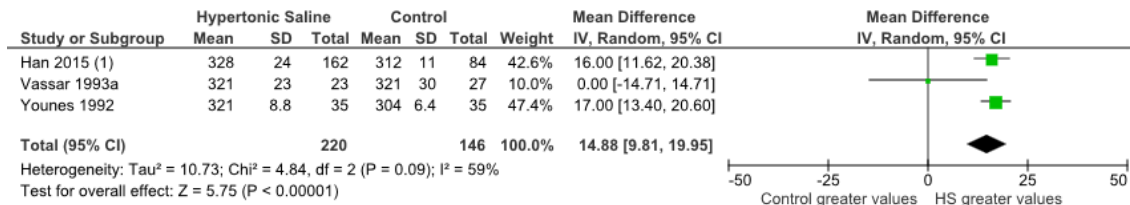


Abbildung 116 Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 32: Serum-Osmolalität (0–15 min) [mOsm/kg], RCTs.

Analyse 3.65: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 33: Serum-Osmolalität [mOsm/kg], mittlere Zeitpunkte (30–60 min), RCTs



Footnotes

(1) pooled data

Abbildung 117 Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 33: Serum-Osmolalität (30–60 min) [mOsm/kg], RCTs.

Analyse 3.66: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 33: Serum-Osmolalität [mOsm/kg], mittlere Zeitpunkte (30–60 min), RCTs und NCTs

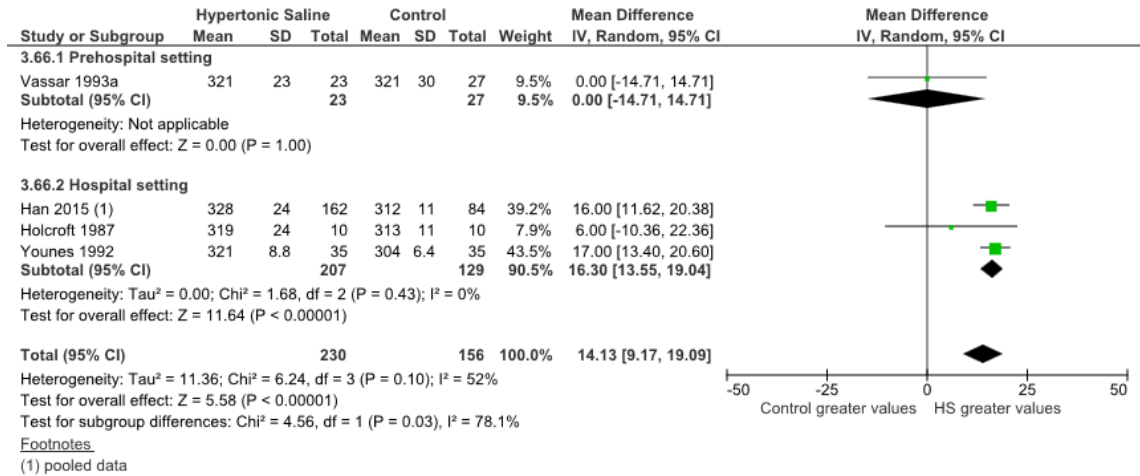


Abbildung 118 Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 33: Serum-Osmolalität (30–60 min) [mOsm/kg], RCTs und NCTs, Subgruppenanalyse.

Analyse 3.67: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 34: Serum-Osmolalität [mOsm/kg], späte Zeitpunkte (6–24 h), RCTs

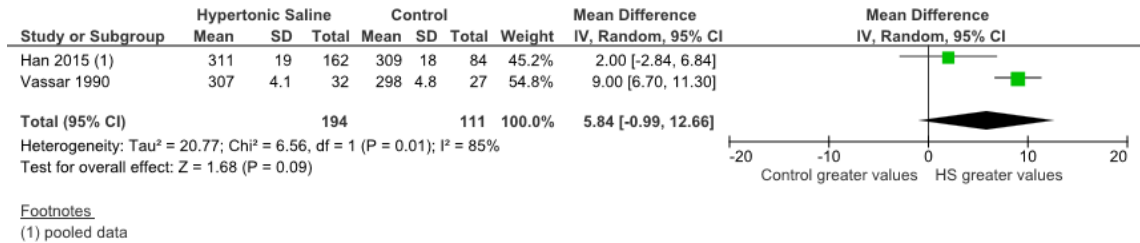


Abbildung 119 Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 34: Serum-Osmolalität (6–24 h) [mOsm/kg], RCTs.

Analyse 3.71: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 36: Bluttransfusionen [L], während Not-OP, RCTs

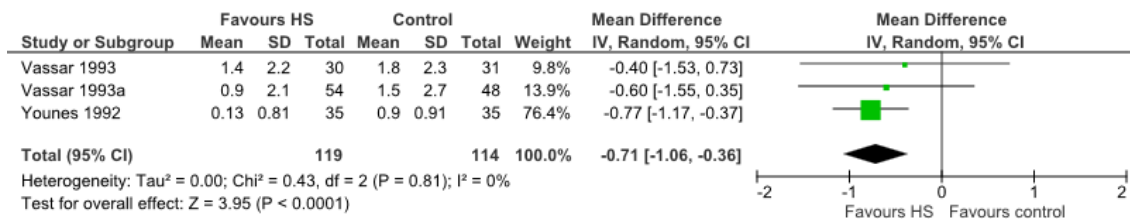
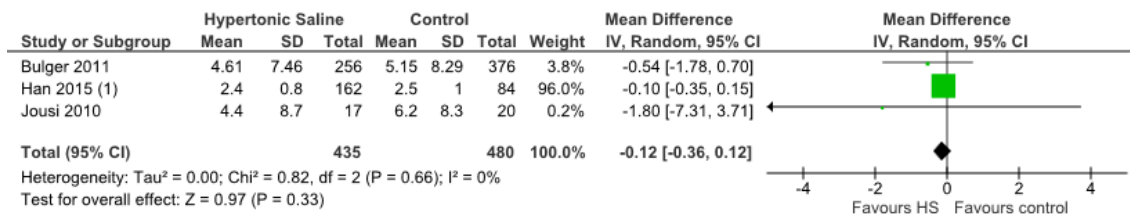


Abbildung 120 Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 36: Bluttransfusionen (während Not-OP) [L], RCTs.

Analyse 3.73: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 37: Bluttransfusionen [Units], in den ersten 24 h, RCTs



Footnotes

(1) pooled data

Abbildung 121 Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 37: Bluttransfusionen (24 h) [Units], RCTs.

Analyse 3.76: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 38: Volumenbilanz [L], in den ersten 24 h, RCTs und NCTs

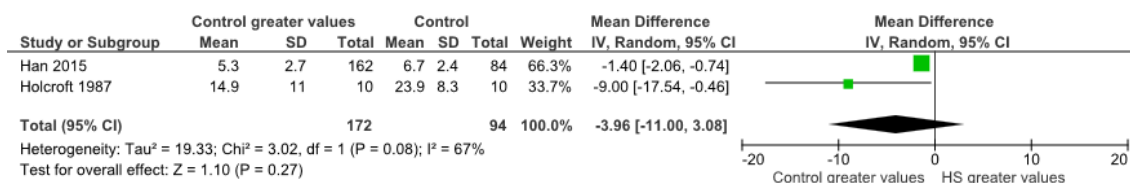


Abbildung 122 Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 38: Volumenbilanz (24 h) [L], RCTs und NCTs.

Analyse 3.78: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 39: Urinausscheidung [L], in den ersten 24 h, RCTs und NCTs

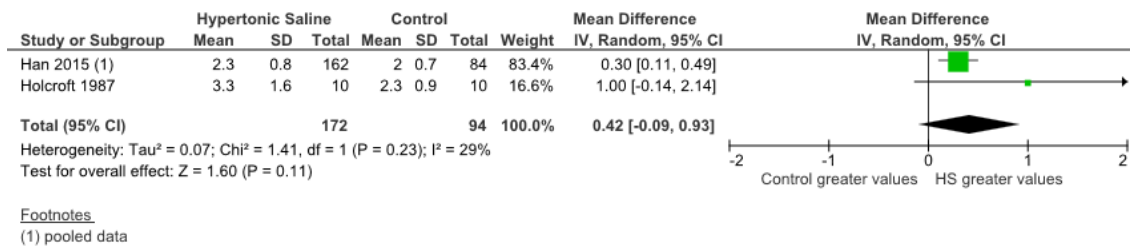


Abbildung 123 Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 39: Urinausscheidung (24 h) [L], RCTs und NCTs.

Analyse 3.79: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 40: Infusionsvolumen [L], während Transport oder Resuscitation, RCTs

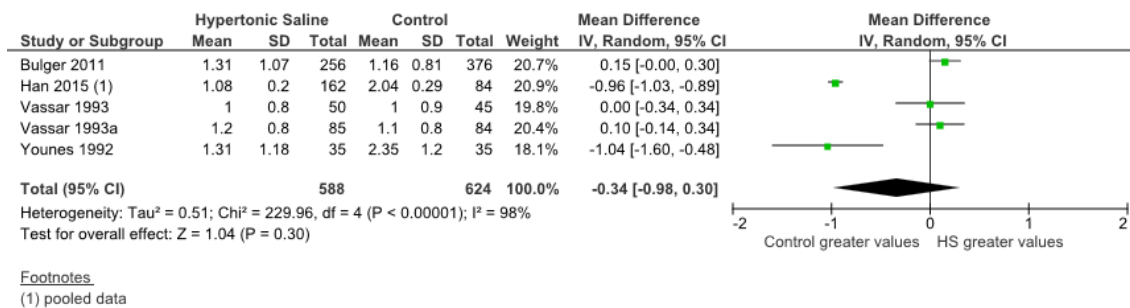


Abbildung 124 Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 40: Infusionsvolumen (während Transport oder Resuscitation) [L], RCTs.

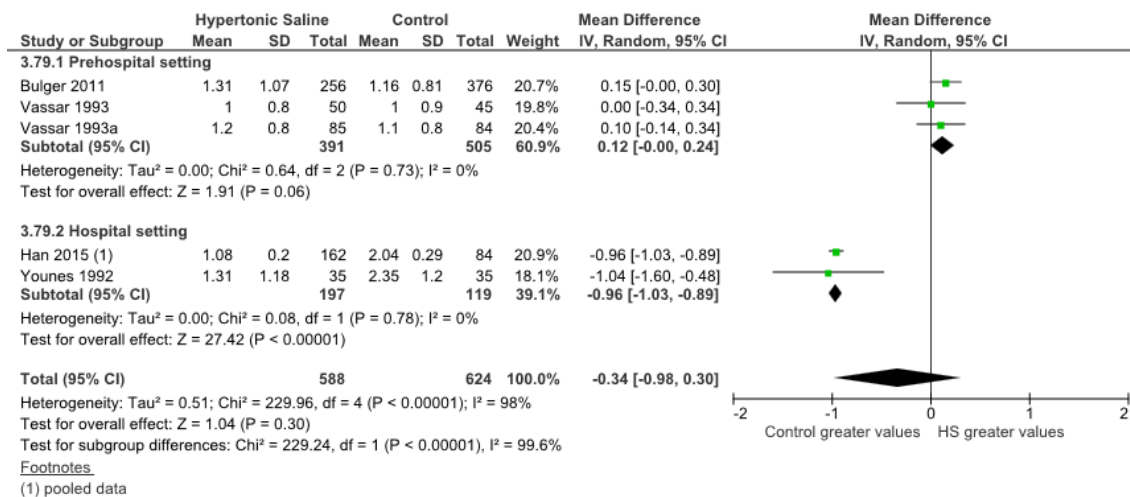


Abbildung 125 Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 40: Infusionsvolumen (während Transport oder Resuscitation) [L], RCTs und NCTs, Subgruppenanalyse.

Analyse 3.81: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 41: Infusionsvolumen [L], in den ersten 24 h, RCTs

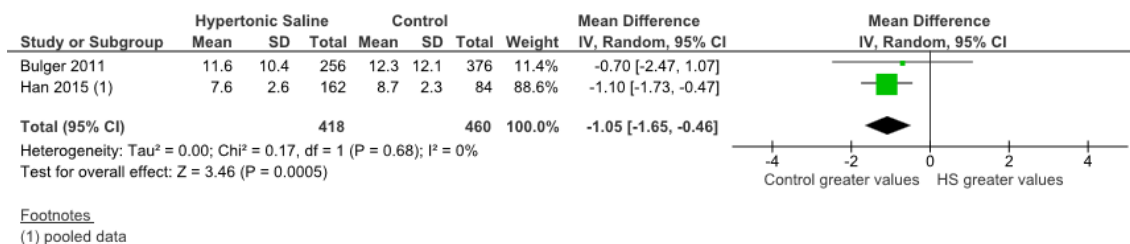


Abbildung 126 Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 41: Infusionsvolumen (24 h) [L], RCTs.

Analyse 3.82: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie, Outcome 41: Infusionsvolumen [L], in den ersten 24 h, RCTs und NCTs

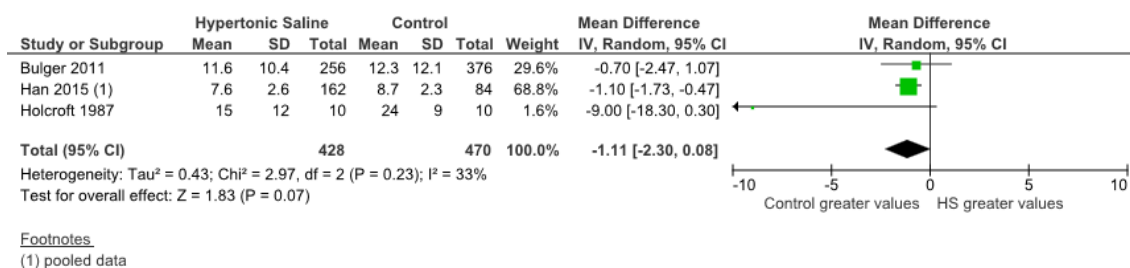


Abbildung 127 Forest-Plot des Vergleichs 3: Hypertonic Saline versus Control in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks, Outcome 41: Infusionsvolumen (24 h) [L], RCTs und NCTs.

8.4 Adverse Events

Tabelle 57 Adverse Events im Vergleich 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas

Studie	Design N (Ep.)	Adverse Events in HS- Gruppe	Adverse Events in Mannitol-Gruppe	Keine Adverse Events aufgetreten
Cottenceau 2011	RCT 47 (165)	n. a.	n. a.	n. a.
Du 2017	RCT 132	n. a.	n. a.	n. a.
Francony 2008	RCT 20	n. a.	n. a.	n. a.
Hendoui 2013	RCT 33	Sepsis (2/23), Hypernatriämie >155 mmol/L (0/23), Hyperosmolalität >324 mOsm/kg (0/23), Krampfanfälle (0/23), Multiorganversagen (1/23)	Sepsis (3/10), Hypernatriämie >155 mmol/L (0/10), Hyperosmolalität >324 mOsm/kg (0/10), Krampfanfälle (1/10), Multiorganversagen (3/10)	n. a.
Huang 2014	RCT 33 (238)	Hypernatriämie 158 mmol/L (1/33) bei alternierender Therapie	Studienabbruch aufgrund unzureichender ICP- Senkung und effektive Weiterbehandlung mit HS (2/33)	n. a.
Ichai 2009	RCT 34 (69)	n. a.	n. a.	n. a.
Jagannatha 2016	RCT 38 (488)	n. a.	n. a.	n. a.
Mao 2007	RCT ^a 14 (56)	n. a.	n. a.	n. a.
Qin 2018	RCT 48	kein Anstieg des Serumkreatinins oder des Harnstoff-Stickstoffs	signifikanter Anstieg des Serumkreatinins und des Harnstoff-Stickstoffs an den Tagen 3–7	n. a.
Sakellaridis 2011	RCT 29 (199)	Elektrolytstörung nach HS (1/29)	Elektrolytstörung nach M (1/29)	n. a.
Upadhyay 2010	quasi RCT ^b 200	Elektrolytstörung (0/100)	Therapieabbruch aufgrund Hyperosmolalität >320 mOsm/kg und Weiterbehandlung mit HS (2/100)	n. a.

Studie	Design N (Ep.)	Adverse Events in HS- Gruppe	Adverse Events in Mannitol-Gruppe	Keine Adverse Events aufgetreten
Vialet 2003	RCT 20	Elektrolytstörung (0/10)	Elektrolytstörung (0/10)	n. a.
Yan 2013	RCT ^a 16 (64)	Hypokaliämie nach HS (2/16), metabolische Azidose (0/16), ZPM (0/16), Krampfanfälle (0/16), Herzinsuffizienz (0/16), Thrombophlebitis nach alternierender Therapie (1/16)		n. a.
Cheng 2018	NCT ^{c, d} 60	n. a.	n. a.	n. a.
Colton 2014	NCT ^c 117 (289)	n. a.	n. a.	n. a.
Fletcher 2014	NCT ^{c, e} 330	Kein Unterschied im Auftreten von tiefen Venenthrombosen (OR für Patienten mit M-Therapie verglichen mit alleiniger HS-Therapie 1,11 p=0,75)		n. a.
Gallesio 2012	NCT ^c 36	n. a.	n. a.	n. a.
Grimmer 2014	NCT ^c 105	Nierenversagen (3/105) bei alternierender Therapie		n. a.
Kerwin 2009	NCT ^c 22 (210)	Nierenversagen (4/22) bei alternierender Therapie		n. a.
Larive 2004	NCT ^c 27	Pneumonie (5/19), Bakteriämie (3/19), Nierenversagen (0/19), Hypokaliämie (6/19), Hyponatriämie nach Diskonnektion (1/19), metabolische Azidose (0/19), benigne Arrhythmien (1/19)	Pneumonie (0/9), Bakteriämie (0/9), Nierenversagen (0/9), Hypokaliämie (3/9), Hyponatriämie nach Diskonnektion (0/9), metabolische Azidose (1/9), benigne Arrhythmien (0/9)	n. a.
Mangat 2015	NCT ^{c, d} 50	n. a.	n. a.	n. a.
Mehta 2010	NCT ^c 13	n. a.	n. a.	n. a.
Oddo 2009	NCT ^c 12 (42)	Hypernatriämie >155 mmol/L (3/12), Lungenödem (0/12), Nierenversagen (0/12) bei Therapie mit HS und M		„No other complications associated with osmotherapy were observed.“
Ragsdale 2011	NCT ^c 26 (144)	n. a.	n. a.	n. a.
Rosales 2014	NCT ^c 57	n. a.	n. a.	n. a.
Roumeliotis 2016	NCT ^c 16 (107)	n. a.	n. a.	n. a.

Studie	Design N (Ep.)	Adverse Events in HS- Gruppe	Adverse Events in Mannitol-Gruppe	Keine Adverse Events aufgetreten
Suys 2015	NCT ^c 26 (64)	n. a.	n. a.	n. a.
Vats 1999	NCT ^c 31 (138)	n. a.	n. a.	n. a.
Ware 2005	NCT ^c 13 (41)	Hypernatriämie (0/13), Hyperosmolalität (0/13), Nierenversagen (0/13), Krampfanfälle (0/13), Koma, ZPM (0/13), Hypokaliämie (0/13), Hämolyse (0/13), Koagulopathie (0/13) bei Therapie mit HS und M	n. a.	

Ep. – Episoden; HS – Hypertonic Saline; ICP – intrakranieller Druck (intracranial pressure); M – Mannitol; n. a. – nicht angegeben; NCT – nichtrandomisierte kontrollierte Studie (non-randomized controlled trial); OR – Odds Ratio; RCT – randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); ZPM – zentrale pontine Myelinolyse.

^a Crossover-Design; ^b von quantitativen Metaanalysen der RCTs ausgeschlossen; ^c retrospektiv beobachtend; ^d Matched-Pairs-Design; ^e Fall-Kontroll-Studie.

Tabelle 58 Adverse Events im Vergleich 2: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas

Studie	Design N (Ep.)	Adverse Events in HS- Gruppe	Adverse Events in Kontrollgruppe	Keine Adverse Events aufgetreten
Bulger 2010	RCT 1282	Kraniektomie (45/341), \geq 1 nosokomiale Infektion (101/313), Pneumonie (71/313), Bakteriämie (21/313), Harnwegsinfekt (32/313), Wundinfekt (8/308), Hypernatriämie >160 mmol/L (14/333), Progredienz einer intrakraniellen Hämorrhagie (60/324), Krampfanfälle (3/333)	Kraniektomie (76/582) , \geq 1 nosokomiale Infektion (136/529), Pneumonie (100/529), Bakteriämie (19/529), Harnwegsinfekt (32/529), Wundinfekt (3/529), Hypernatriämie >160 mmol/L (13/565), Progredienz einer intrakraniellen Hämorrhagie (122/560) , Krampfanfälle (12/571)	“There were no statistically significant differences in the rate of adverse events between the treatment groups. Importantly, we observed no increase in progression of intracranial hemorrhage in the hypertonic fluid groups.”
Cooper 2004	RCT 229	n. a.	n. a.	n. a.
Fisher 1992	RCT ^a 18 (36)	n. a.	n. a.	“There was no evidence of morbidity or mortality attributed to saline infusion in any patient. No patient manifested protracted or rebound increases in intracranial pressure after study completion.”
Ichai 2013	RCT 60	Kraniektomie (2/30)	Kraniektomie (4/30)	We found no aggravation of TCD [transcranial doppler] parameters in the SL [hypertonic sodium-lactate] group. Therefore, a deleterious impact of mild metabolic alkalosis on cerebral blood flow seems unlikely in this group.”
Mejia-Mantilla 2012	RCT 20	Das häufigste Adverse Event war Hypokaliämie, Nierenversagen (0/20)		n. a.

Studie	Design N (Ep.)	Adverse Events in HS- Gruppe	Adverse Events in Kontrollgruppe	Keine Adverse Events aufgetreten
Shackford 1998	RCT 34	Hypernatriämie 157 mmol/L ohne Krampfanfälle (1/18), Nierenversagen (0/18), neurologische Symptome (0/18), ZPM (0/18)	Nierenversagen (0/16), neurologische Symptome (0/16), ZPM (0/16)	n. a.
Simma 1998	RCT 32	2 oder mehr Komplikationen (1/15), genau eine Komplikation (6/15), Pneumonie (4/15), Sepsis (0/15), Arrhythmie (0/15), Nierenversagen (1/15), ARDS (0/15)	2 oder mehr Komplikationen (6/17), genau eine Komplikation (8/17), Pneumonie (7/17), Sepsis (2/17), Arrhythmie (3/17), Nierenversagen (1/17), ARDS (4/15)	n. a.
Vassar 1993	RCT 35	vgl. Tabelle 59	vgl. Tabelle 59	vgl. Tabelle 59
Vassar 1993a	RCT 14	vgl. Tabelle 59	vgl. Tabelle 59	vgl. Tabelle 59
Alharfi 2014	NCT ^{b, c} 180	Infektion: HS (20/30) Keine Infektion: HS (39/150), $p < 0,001$ multivariate Regression für HS mit Infektionen als Outcome-Variable: OR 4,46 (1,78; 11,12), $p = 0,001$		n. a.
Asehnoune 2017	NCT ^{b, d} 545	Hypernatriämie >160 mmol/L (13/143), ZPM (0/143)	Hypernatriämie >160 mmol/L (9/402), ZPM (0/402)	n. a.
Coritsidis 2015	NCT ^b 205	Infektion (46/96), pulmonale Infektion (34/96, vor allem in den Subgruppen GCS \leq 8 und Na>150 mmol/L erhöht), kein Unterschied im Auftreten von tiefen Venenthrombosen und akuten Nierenversagen	Infektion (23/109), pulmonale Infektion (9/109), kein Unterschied im Auftreten von tiefen Venenthrombosen und akuten Nierenversagen	n. a.
Dixon 2012	NCT ^b 2894	thrombotische Komplikationen (137) vs. keine thrombotische Komplikationen (2757): ICP- Monitoring (65% vs. 46%), extraventrikuläre Drainagen (23% vs. 14%), ZVK (91% vs. 75%), Kraniotomie (40% vs. 19%), HS (74% vs. 50%), Mannitol (68% vs. 56%), Pentobarbital (55% vs. 25%), Antikonvulsiva (85% vs. 63%), Muskelrelaxanzien (97% vs. 77%) unabhängige Prädiktoren: Muskelrelaxanzien, ZVK, ICP-Monitoring		n. a.

Studie	Design N (Ep.)	Adverse Events in HS- Gruppe	Adverse Events in Kontrollgruppe	Keine Adverse Events aufgetreten
DuBose 2010	NCT ^{b, e}	mindestens eine Komplikation (19/51), Infektion (12/51; 2 Sepsis, 9 Pneumonie, 1 Empyem), hämatologische Komplikation (4/51; 1 DIC, 1 Lungenembolie, Organversagen (2/51; 1 Herzinsuffizienz, 2 pulmonale Insuffizienz, 1 Herzstillstand), andere Komplikationen (1/51; 1 abdominales Kompartmentensyndrom	mindestens eine Komplikation (41/102), Infektion (26/102; 1 bakterielle Peritonitis, 5 postoperative Wundinfektion, 2 Sepsis, 15 Pneumonie, 3 Dehiszenz), hämatologische Komplikation (6/102; 1 tiefe Venenthrombose, 1 gastrointestinale Blutung, 2 Lungenembolie, Organversagen (6/102; 1 Herzinsuffizienz, 2 pulmonale Insuffizienz, 1 Herzstillstand), andere Komplikationen (2/102; 2 kraniale Einklemmung)	„no new changes in mental status, seizures, or coma related to hyponatremia were observed in any patient“
Froelich 2009	NCT ^b 187	HS (107), kein HS (80), adjustierte Daten: Hyponatriämie >155 mmol/L (OR 5,30 [2,52; 11,13]; p<0,0001), Hyponatriämie >160 mmol/L (OR 9,11 [2,97; 27,90]; p<0,0001), tiefe Venenthrombose (OR 1,32 [0,52; 3,38]; p=0,55), Infektion (OR 1,47 [0,55; 3,90]; p=0,44), BUN >8,9 mmol/L (OR 9,11 [2,97; 27,90]; p<0,0001), Kreatinin >132,6 µmol/L (OR 0,92 [0,45; 1,89]; p=0,821),		“We did not observe any signs of neurologic deterioration that could clearly be attributed to [continuous] HS infusion, such as rebound intracranial hypertension, intracerebral bleeding, central pontine myelinolysis (CPM), seizures, infarctions, confusion, or lethargy. No cases of CPM were detected despite repeated evaluations with brain CT and magnetic resonance imaging.”
Lenartova 2007	NCT ^b 396	n. a.	n. a.	n. a.
Mauritz 2007	NCT ^b 415	n. a.	n. a.	n. a.
Qureshi 1999	NCT ^b 82	Herzversagen (4/36), Diabetes insipidus (8/36)	Herzversagen (0/46), Diabetes insipidus (6/46)	n. a.

Studie	Design N (Ep.)	Adverse Events in HS- Gruppe	Adverse Events in Kontrollgruppe	Keine Adverse Events aufgetreten
Tan 2016	NCT ^b 231	Hypernatriämie >145 mmol/L (102/124), HS (HR 1,07 [0,56; 2,05]; p=0,84) und Hypernatriämie (HR 1,31 [0,68; 2,55], p=0,42) nicht mit Mortalität assoziiert	Hypernatriämie >145 mmol/L (49/107),	n. a.

ARDS – Acute Respiratory Distress Syndrome; BUN – Harnstoff-Stickstoff (blood urea nitrogen); DIC – disseminierte intravasale Koagulopathie (disseminated intravascular coagulation); Ep. – Episoden; GCS – Glasgow Coma Scale; HR – Hazard Ratio; HS – Hypertonic Saline; ICP – intrakranieller Druck (intracranial pressure); n. a. – nicht angegeben; NCT – nichtrandomisierte kontrollierte Studie (non-randomized controlled trial); OR – Odds Ratio; RCT – randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); ZPM – zentrale pontine Myelinolyse; ZVK – zentraler Venenkatheter.

^a Crossover-Design; ^b retrospektiv beobachtend; ^c Fall-Kontroll-Studie; ^d Post-Hoc-Analyse; ^e Matched-Pairs-Design.

Tabelle 59 Adverse Events im Vergleich 3: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks

Studie	Design N	Adverse Events in HS- Gruppe	Adverse Events in Kontrollgruppe	Keine Adverse Events aufgetreten
Bulger 2011	RCT 853	ARDS-freies Überleben bis Tag 28 (169/255), ≥ 1 nosokomiale Infektion (63/211), Pneumonie (39/211), Bakteriämie (20/211), Wundinfektion (15/211), Hypernatriämie >160 mmol/L (5/227), Progredienz einer intrakraniellen Hämorrhagie (14/47), Mortalität in Subgruppe mit 0 EKs (31/104)	ARDS-freies Überleben bis Tag 28 (246/375), ≥ 1 nosokomiale Infektion (89/327), Pneumonie (55/327), Bakteriämie (24/329), Wundinfektion (29/326), Hypernatriämie >160 mmol/L (5/357), Progredienz einer intrakraniellen Hämorrhagie (15/74), Mortalität in Subgruppe mit 0 EKs (18/139)	n. a.
Cooper 2004	RCT 229	n. a.	n. a.	n. a.
Ghafari 2008	RCT 60	n. a.	n. a.	n. a.
Han 2015	RCT 246	3% HS; 7,5% HS Hypernatriämie >155 mmol/L (3/82; 0/80), Sinustachykardie >120/min (5/82; 22/80), ventrikuläre Arrhythmie (0/82; 0/80), Myokardinfarkt (0/82; 0/80), Herzversagen (1/82; 1/80), ARDS (1/82; 1/80), Multiorganversagen (0/82; 1/80), transiente Hypotonie (0/82; 4/80), Koagulopathie (0/82; 2/80), akutes Nierenversagen (0/82; 0/80), Lungenödem (0/82; 0/80), Anaphylaxie (0/82; 0/80)	Hypernatriämie >155 mmol/L (0/84), Sinustachykardie >120/min (4/84), ventrikuläre Arrhythmie (0/84), Myokardinfarkt (0/84), Herzversagen (2/84), ARDS (3/84), Multiorganversagen (3/84), transiente Hypotonie (0/84), Koagulopathie (9/84), akutes Nierenversagen (5/84), Lungenödem (4/84), Anaphylaxie (0/84)	“Neurological abnormalities and phlebitis were not observed in any group.”
Jousi 2010	RCT 37	n. a.	n. a.	n. a.

Studie	Design N	Adverse Events in HS- Gruppe	Adverse Events in Kontrollgruppe	Keine Adverse Events aufgetreten
Vassar 1990	RCT 59	Hyperosmolalität >350 mOsm/kg (9/32), Hypernatriämie >160 mmol/L (1/32), Hypokaliämie <3,0 mmol/L (5/32), Hyperchloridämie >120 mmol/L (7/32), Azidose pH <7,20 (8/32), Arrhythmie (0/32)	Hyperosmolalität >350 mOsm/kg (5/27) , Hypernatriämie >160 mmol/L (0/27), Hypokaliämie <3,0 mmol/L (1/27), Hyperchloridämie >120 mmol/L (0/27), Azidose pH <7,20 (2/27), Arrhythmie (0/27)	“Of the 20 patients with initial extreme hyperosmolality seven died. Autopsies in these seven showed no evidence of central pontine myelinolysis. (There was no evidence of central pontine myelinolysis in any of the 52 patients who died.)”; “There were no cases in which [intracranial] hemorrhage occurred in the absence of clinical evidence for craniocerebral trauma.”; “There was no evidence of potentiation of bleeding from nontamponaded injuries.”
Vassar 1993	RCT 194	Hyperchlorämische Azidose (0/50), Anaphylaxie (0/50)	Hyperchlorämische Azidose (0/45), Anaphylaxie (0/45)	“Autopsies were obtained in 61 patients; none had central pontine myelinolysis.”
Vassar 1993a	RCT 258	n. a.	n. a.	“There were no adverse neurologic reactions or neuropathologic abnormalities found at autopsy that could be explained by the transient elevations in electrolyte concentrations or serum osmolalities.”; “No bleeding complications were found to be associated with infusion of the study solutions.”
Wang 2010	RCT 75	n. a.	n. a.	n. a.
Younes 1992	RCT 105	Komplikationen ohne nähere Beschreibung (2/35)	Komplikationen ohne nähere Beschreibung (2/35)	„No complications related to the infusion of hypertonic solutions were observed.”

Studie	Design N	Adverse Events in HS- Gruppe	Adverse Events in Kontrollgruppe	Keine Adverse Events aufgetreten
Duchesne 2012	NCT ^a 188	Lineare Regressionsanalyse (in %, HS vs. konventionelle Volumentherapie): ARDS (4,0 vs. 13,4; p=0,02), Sepsis (6,6 vs. 15,2; p=0,06), Nierenversagen (5,3 vs. 3,6; p=0,58), Multiorganversagen (2,6 vs. 16,1; p<0,01) Logistisches Regressionsmodell (Prävalenz Ratio, HS Referenz vs. konventionelle Volumentherapie): ARDS (1,00 vs. 3,60 [1,09; 11,95]; p=0,04), Sepsis (1,00 vs. 2,34 [0,91; 6,02]; p=0,08), Nierenversagen (1,00 vs. 0,61 [0,14; 2,69]; p=0,51), Multiorganversagen (1,00 vs. 5,96 [1,42; 24,91]; p=0,01)		n. a.
Holcroft 1987	NCT ^b 20	Versagen von ≥1 Organsystem (7/10), Venenreizung (0/10), Oxygenierungsindex konstant über 24 h (vorher 240 ± 131 mmHg, nachher 256 ± 108 mmHg)	Versagen von ≥1 Organsystem (10/10), signifikante Verschlechterung des Oxygenierungsindex innerhalb 24 h (vorher 380 ± 135 mmHg, nachher 197 ± 94 mmHg)	„With the exception of pulmonary dysfunction, morbidity and mortality were comparable between the groups.“

ARDS – Acute Respiratory Distress Syndrome; EK – Erythrozytenkonzentrat; HS – Hypertonic Saline; n. a. – nicht angegeben; NCT – nichtrandomisierte kontrollierte Studie (non-randomized controlled trial); RCT – randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial).

^a retrospektiv beobachtend; ^b prospektiv interventionell.

Tabelle 60 Adverse Events in den eingeschlossenen nichtkontrollierten Studien: Hypertonic Saline in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas

Studie	Design N (Ep.)	Adverse Events in HS-Gruppe	Keine Adverse Events aufgetreten
Abubaker 2012	retro 19	n. a.	n. a.
Ali 2013	retro 30	Hypernatriämie >155 mmol/L (7/30)	"[...] however no adverse effects occurred. Adverse effects sought included renal impairment electrolyte disturbances and dilutional coagulopathy."
Birmingham 2018	retro 45 (235)	akute Nierenschädigung (7/45)	n. a.
Bouzat 2014	pro ^a 15	n. a.	"Blood arterial concentrations of pH, bicarbonate, sodium, and osmolarity all increased during sodium lactate infusion (all p<0.01) and returned to pretreatment values within 6 h from the end of infusion. Systemic chloride did not change during treatment. Importantly, concentrations of systemic glucose did not change significantly during sodium lactate therapy (p=0.39). Means of other relevant systemic physiological variables (including MAP, heart rate, body temperature, PaO ₂ , and PaCO ₂) were within normal ranges in all patients"
Brenkert 2013	retro 56	n. a.	"We found no evidence of adverse effects to IHS [intravenous hypertonic saline] within the pediatric ED [emergency department]."
Bryant 2013	retro 21	n. a.	"Overall, intermittent doses of 23.4% [HS] appear to be a safe and effective treatment [...]"
Chapman 2017	retro 55	Hypernatriämie >155 mmol/L (10/55), Rebound-Hyponatriämie <135 mmol/L (7/55), akute Nierenschädigung (0/55, ein Patient mit vorbestehender chronischer Niereninsuffizienz)	n. a.
Colton 2014	retro 46	n. a.	n. a.
DeFilippis 2013	retro 32	n. a.	n. a.

Studie	Design N (Ep.)	Adverse Events in HS-Gruppe	Keine Adverse Events aufgetreten
Dias 2014	pro ^b 11 (99)	n. a.	n. a.
Dillon 2018	retro 66	Infusionsassoziierte regionale Adverse Events (4/66), davon Society of Infusion Nurses Infiltration Scale Grade I (4), Phlebitis und Infiltration (2), Erythem (1), Ödem <1 Zoll (1)	n. a.
Duckworth 2012	retro 11 (27)	n. a.	„In a combat TBI [traumatic brain injury] population, 23.4% hypertonic saline [...] was well tolerated.”
Erdman 2017	retro 337	unabhängige Risikofaktoren (multivariate logistische Regression, OR) für akutes Nierenversagen (54/337): chronische Nierenerkrankung in der Vorgeschichte (9,7 [1,9; 50,6]; p=0,007), Hypernatriämie >155 mmol/L (4,1 [2,1; 8,0]; p<0,001), Therapie mit Piperacillin/Tazobactam (3,9 [1,7; 9,3]; p=0,002), männliches Geschlecht (3,2 [1,5; 6,6]; p=0,002), afroamerikanische Ethnizität (2,6 [1,3; 5,2]; p=0,007) keine unabhängigen Risikofaktoren: Mannitol, 23,4% HS	n. a.
Eskandari 2013	pro ^a 11 (56)	Hypernatriämie (1/11, 173 mmol/L vor HS-Infusion, 172 mmol/L 10 h nach HS-Infusion), klinisch relevante Veränderungen von Kalium, Chlorid, Bikarbonat, BUN, Kreatinin (0/11)	n. a.
Gonda 2013	retro 88	Mit beabsichtigter Hypernatriämie >170 mmol/L assoziiert (multivariate logistische Regression, OR): Thrombozytopenie (67,6 [13,1; 572,5]; p<0,001), Neutropenie (9,9 [2,1; 59,8]; p=0,006), EK-Transfusion (12,7 [2,6; 105]; p=0,004), Nierenversagen (35,1 [6,8; 300,3]; p<0,001), ARDS (12,9 [1,7; 268,8]; p=0,029) mit Hypernatriämie >165 mmol/L assoziiert: EK-Transfusion (p<0,001) Andere: Notwendigkeit von Breitbandantibiotika (87/88), tiefe Venenthrombose (1/88)	„We did not observe any instances of central pontine myelinolysis (CPM) by chart review despite several instances where serum sodium levels increase more than 20 mEq/L in a 24-hour period. Fifty-nine of the 88 children had MR imaging verifying the absence of CPM. There were no instances of rebound ICP observed with resolution of HS therapy.”

Studie	Design N (Ep.)	Adverse Events in HS-Gruppe	Keine Adverse Events aufgetreten
Haque 2015	retro 79	Hypernaträmie <155 mmol/L (3/79)	“We found no evidence of significant adverse effects of CIHTS [continuous infusion of hypertonic saline] in our cohort of patients.”
Horn 1999	pro ^a 10 (48)	Anstieg des ZVD oder periphere Ödeme als Zeichen einer Natriumretention (0/10)	n. a.
Huang 2006	pro ^a 18 (35)	n. a.	„No major neurological complications or other adverse events related to hypernatremia were observed in the present study.“
Jones 2016	retro 213	Hypokaliämie <3,5 mmol/L (100/213), Hyperchlorämie >110 mmol/L (105/213), Hypernaträmie >155 mmol/L (47/213), Hypobikarbonatämie <20 mmol/L (19/213), Infusionsassoziierte lokale Reaktion (15/213), davon 9 Phlebitis, 6 Extravasation, 0 Thrombophlebitis	n. a.
Joseph 2014	retro 132	n. a.	n. a.
Kaplan 2016	retro 121	n. a.	n. a.
Khanna 2000	pro ^a 10	temporär akutes Nierenversagen (2/10, beide in Verbindung mit Sepsis und Multiorganversagen)	n. a.
Koffman 2014	retro 88	n. a.	n. a.
Kurita 2018	retro 420	akute Nierenschädigung (15/420), davon bei Hyperchloridämie 110–119 mmol/L (12/260), 120–129 mmol/L (1/92), >130 mmol/L (2/68)	n. a.
Lescot 2006	pro ^a 14	n. a.	n. a.
Li 2015	retro 56	Hypernaträmie >155 mmol/L (0/56), Hypokaliämie <3,5 mmol/L (6/56), akute Nierenschädigung (2/56), akute Niereninsuffizienz (0/56)	“The drug infusion produced no clinically relevant changes in troponin, international normalized ratio, or aPTT and the ECG results remained unchanged. No cases of acute heart failure, pulmonary edema, hypercarbia or hypoxemia, phlebitis, and central pontine myelinolysis were recorded.”

Studie	Design N (Ep.)	Adverse Events in HS-Gruppe	Keine Adverse Events aufgetreten
Luu 2011	retro 101	n. a.	“There were no recorded infusion reactions locally or systemically. No other complications related to 3% S [saline] administration were identified.”; “None of the head CT [74/101] or MRI [5/101] scans after 3% S infusion had evidence of central pontine myelinolysis.”
Major 2015	retro 15 (22)	n. a.	“There are continuous safety concerns regarding the use of hypertonic saline, including renal failure, osmotic demyelination syndrome, rebound oedema and increases in ICP, excessive increases in serum osmolality, electrolyte disturbance and non-anion gap acidosis, volume overload, coagulopathy, Thrombophlebitis and tissue necrosis [...]. However, this study of 30% HTS [hypertonic saline] was associated with no significant biochemical or haematological abnormalities or other adverse effects.”
McKinney 2016	pro ^b 138 (252)	n. a.	n. a.
Meng 2018	pro ^b 60	HS-assoziierte Phlebitis (28/60), Routineinfusion-assoziierte Phlebitis (26/60), HS-assoziiert oberflächlicher Thrombus ohne Therapienotwendigkeit (1/60)	n. a.
Munar 2000	pro ^a 14	metabolische Azidose (nicht therapiebedürftig), Veränderung der Nierenfunktion (0/14), ICP-Rebound (0/14) Todesfall durch ARDS (1/14), Todesfall durch refraktär erhöhten ICP (1/14)	„None of the theoretical risks associated with the administration of HSS were observed in any of the studied patients. [...] We noted no central nervous system abnormalities that could hve been attributed to the infusions.”
Paredes- Andrade 2012	retro 18 (42)	Hyperosmolalität >320 mOsm/kg (9/18, davon kein Patient mit Veränderung des Kreatininspiegels innerhalb 24 h), Nierenversagen infolge Sepsis (1/18), hyperchlorämische metabolische Azidose (0/18)	n. a.
Pascual 2009	pro ^a 13	n. a.	n. a.

Studie	Design N (Ep.)	Adverse Events in HS-Gruppe	Keine Adverse Events aufgetreten
Pascual 2008	pro ^a 12	Therapieabbruch aufgrund Tremor der oberen und unteren Extremitäten (1/12, als benigne eingeschätzt)	“We did not observe instances of fluid-related complications such as congestive heart failure, renal failure, or coagulopathy in any of the subjects.”
Perez 2017	pro ^b 28	Patienten mit Komplikationen (3/28), davon lokale Infiltration (2/28), Thrombophlebitis (1/28), Armvenenthrombose nach 1 h HS- Infusion (1/28)	n. a.
Peterson 2000	retro 68	Hypernaträmie 160–169 mmol/L (19/68, gutes Outcome 14/19), Hypernaträmie 170–179 mmol/L (7/68, gutes Outcome 4/7), Hypernaträmie >180 mmol/L (4/68, gutes Outcome 0/4), Nierenversagen (0/68)	n. a.
Peterson 2011	retro 13	Hypernaträmie >160 mmol/L (1/13), ICP-Rebound (0/13)	n. a.
Piper 2015	retro 32 (139)	Hypernaträmie >155 mmol/L (3/55, 2 erfolgreich weiterbehandelt mit M, 1 refraktär auf HS und M, gestorben mit 161 mmol/L), akutes Nierenversagen (0/32)	“There were no reported episodes of demyelination, acute subarachnoid haemorrhage, acute pulmonary oedema or extravasation injury.”
Qureshi 1998	retro 27 (30)	Therapieabbruch wegen Hypernaträmie (10/27), wegen Komplikationen (3/27, davon 3 Diabetes insipidus und 3 Lungenödem, davon 1 durch dilatative Kardiomyopathie, 1 bei Aufnahme bestehend), Hyperchlorämie <110 mmol/L (23/27, davon therapiebedürftige metabolische Azidose 0/23), metabolische Alkalose (4/27), BUN >24 mmol/L (5/27), Verschlechterung eines vorbestehenden chronischen Nierenversagens (0/2)	n. a.
Qureshi 2000	pro ^b 28 (32)	n. a.	n. a.
Rallis 2017	retro 29 (136)	Hypernaträmie >160 mmol/L (3/29), ARDS (2/29), akute Nierenschädigung (1/29), Lungenödem (0/29), Thrombose (0/29), ZPM (0/29),	n. a.

Studie	Design N (Ep.)	Adverse Events in HS-Gruppe	Keine Adverse Events aufgetreten
Rockswold 2009	pro ^a 25 (112)	Hypernatriämie >160 mmol/L (17/25), Hypernatriämie >165 mmol/L (4/25), Hyperosmolalität >320 mOsm/kg (18/19), Hyperosmolalität >340 mOsm/kg (7/19), hyperchlorämische metabolische Azidose (0/25), Erhöhung des BUN = 42 mg/dL, 1/25, bei normalem Kreatininspiegel), erhöhter Kreatininspiegel (1/25, vorbestehend und gleichbleibend 1,5 mg/dL)	n. a.
Roels 2016	retro 31	akute Nierenschädigung (10/31, alle transient), Fluktuation des Natriumspiegels (3/31), ZPM (0/31)	n. a.
Roquilly 2011	retro 50	Anstieg des Chloridspiegels (von 113 ± 8 auf 121 ± 5 mmol/L nach 96 h), keine Veränderung von Kalium, Kreatinin und pH, Lungenödem (0/50), akutes Nierenversagen (0/50)	„Severe-form centropontine myelinolysis was neither clinically suspected nor confirmed by magnetic resonance imaging.“
Saw 2014	pro ^b 30	n. a.	n. a.
Schatzmann 1998	pro ^a 6 (42)	n. a.	“In our patients, no adverse side effects have been observed by the administration of hypertonic saline [...]”
Simonowicz 2011	retro 66	n. a.	n. a.
Udy 2010	pro ^b 20	n. a.	n. a.
Webster 2015	retro 58	Risikofaktoren für tiefe Venenthrombosen (OR): kumulatives HS-Bolus-Volumen (1,6 [1,2; 2,4]; $p=0,01$), Maximaler Natriumwert (1,07 [1,02; 1,12]), anhaltende Natriumerhöhung (OR pro mmol/L Anstieg 1,1 [1,0; 1,1]; $p=0,014$), anhaltende Hypernatriämie >160 mmol/L ($p=0,02$)	n. a.
Wells 2012	retro 81 (322)	n. a.	n. a.

ARDS – Acute Respiratory Distress Syndrome; BUN – Harnstoff-Stickstoff (blood urea nitrogen); EK – Erythrozytenkonzentrat; Ep. – Episoden; HS – Hypertonic Saline; ICP – intrakranieller Druck (intracranial pressure); n. a. – nicht angegeben; OR – Odds Ratio; pro – prospektiv; retro – retrospektiv (alle Beobachtungsstudien); ZPM – zentrale pontine Myelinolyse; ZVD – zentralvenöser Druck.

^a prospektiv interventionell; ^b prospektiv beobachtend.

Tabelle 61 Adverse Events in eingeschlossenen kontrollierten Studien, für die keine Metaanalysen erstellt wurden: Hypertonic Saline versus andere Kontrolltherapien

Studie	Design N (Ep.)	Adverse Events in HS- Gruppe	Adverse Events in Kontrollgruppen	Keine Adverse Events aufgetreten
Ahmad 2014	RCT 42	n. a.	n. a.	n. a.
Bisri 2016	RCT 60	n. a.	n. a.	“During the study and 24 h post-surgery, no adverse event or serious adverse event was noticed.”; “no hyponatremia was found in this study”
Bourdeaux 2011	RCT 11 (20)	Alle Patienten haben HS und hypertones NaBik erhalten: keine signifikante Veränderung von arteriellem pCO ₂ , pH, Natrium, Chlorid und Osmolalität		n. a.
Busey 2014	NCT ^a 19 (97)	n. a.	n. a.	“No adverse events directly attributable to HTS [hypertonic saline] were observed.”
Carter 2017	NCT ^a 44	23,4% HS: Adverse Events insgesamt (12), ≥1 Adverse Event (9/33), ≥12 mmol/L Natriumanstieg in 24 h (2/12), ZPM (0/33), Hypokaliämie (2/12), Lungenödem (2/12), Pleuraerguss (4/12), lokale Reaktion (0/33)	5% HS: Adverse Events insgesamt (4), ≥1 Adverse Event (3/11), ≥12 mmol/L Natriumanstieg in 24 h (1/4), ZPM (0/11), Hypokaliämie (0/11), Lungenödem (0/11), Pleuraerguss (3/4), lokale Reaktion (0/11)	n. a.
Corry 2014	NCT ^a 230	Insgesamt keine Korrelation von Natrium oder Chlorid mit Kreatininspiegeln, Korrelation von Natrium und Kreatinin in SHT-Subgruppe (r=0,45), Natrium und Kreatinin (0,19) bzw. Chlorid und Kreatinin (0,19) in Stroke-Subgruppe, Chlorid und Kreatinin unter Nicht-Intensivpatienten (0,29)		n. a.
Dunham 2018	NCT ^a 112 (n. a.)	n. a.	n. a.	“We found no evidence that advanced hyponatremia was detrimental relative to adverse patient outcomes.”

Studie	Design N (Ep.)	Adverse Events in HS- Gruppe	Adverse Events in Kontrollgruppen	Keine Adverse Events aufgetreten
Jafari 2018	RCT 43	5% HS+Furosemid: Hypernaträmie >157 mmol/L (0/22), Hypokaliämie <3,5 mmol/L (10/22), Koagulopathie (2/22), Hautausschlag (1/22), akute Hypotonie (1/22), Thrombophlebitis (2/22), Thrombozytopenie (2/22), Schwellung an der Injektionsstelle (2/22)	5% HS: Hypernaträmie >157 mmol/L (0/21), Hypokaliämie <3,5 mmol/L (6/21), Koagulopathie (2/21), Hautausschlag (0/21), akute Hypotonie (0/21), Thrombophlebitis (1/21), Thrombozytopenie (3/21), Schwellung an der Injektionsstelle (1/21)	n. a.
Joseph 2014	NCT ^a 212 (424)	5% HS: Hypernaträmie >160 mmol/L (3/170 nach 24 h, 6/170 nach 48 h, 8/170 nach 72 h), Krampfanfälle (5%), Thrombophlebitis (7,3%), Infektionen (28%, Pneumonie 15,3%, Harnwegsinfekt 10,6%), hämatologische Komplikation (10,8%), Organversagen (4,6%, Nierenversagen 3,2%)	3% HS: Hypernaträmie >160 mmol/L (1/42 nach 24 h, 0/42 nach 48 h, 0/42 nach 72 h) , Krampfanfälle (4,5%), Thrombophlebitis (4,7%), Infektionen (26,8%, Pneumonie 11,9%, Harnwegsinfekt 9,5%), hämatologische Komplikation (9,8%), Organversagen (7,5%, Nierenversagen 3%)	n. a.
Lumba- Brown 2014	RCT 44	n. a.	n. a.	n. a.
Maguigan 2017	NCT ^a 162	HS-Bolus vs. kontinuierlich HS: akute Nierenschädigung (0/30 vs. 17/132, p=0,025), Hypernaträmie >160 mmol/L (0,01 vs. 0,04 Ereignisse pro HS-Tage, p=0,231), Hyperchlorämie >120 mmol/L (0,77 vs. 1,58, p<0,001), kein Unterschied in Häufigkeit von Hypernaträmie und schwerer metabolische Azidose		n. a.
May 2017	RCT 142	HS mit Wechsel auf HSAC vs. HS ohne Wechsel auf HSAC: akute Nierenschädigung (12/45 vs. 6/97, p<0,001), Hyperchlorämie (25/45 vs. 28/97, p=0,01), metabolische Azidose (7/45 vs. 11/97, p=0,791)		n. a.

Studie	Design N (Ep.)	Adverse Events in HS- Gruppe	Adverse Events in Kontrollgruppen	Keine Adverse Events aufgetreten
Scott 2015	RCT 20 (n. a.)	n. a.	n. a.	n. a.
Searcy 2018	NCT ^a 64 (354)	n. a.	n. a.	n. a.
Shein 2016	NCT ^b 16 (196)	n. a.	n. a.	n. a.
Stulce 2016	NCT ^a 200	n. a.	n. a.	n. a.
Taylor 2011	NCT ^a 129	n. a.	n. a.	n. a.
Wang 2017	RCT 83	kein Unterschied im Auftreten von Koagulopathien zwischen HS und M		n. a.
Wang 2018	NCT ^a 76	23,4% HS via i. o.- Kanüle: transiente Hypotonie (10/38), anhaltende Hypotonie (0/38)	23,4% HS via ZVK: transiente Hypotonie (3/38), anhaltende Hypotonie (0/38)	"No IO insertion site complications were detected with regards to malposition, dislodgement, bleeding, medication extravasation, soft tissue or bone damage, infections, or compartment syndrome."

Ep. – Episoden; HS – Hypertonic Saline; HSAc – Hypertone Acetat-balancierte Kristalloidlösung; i. o. – intraossär; M – Mannitol; n. a. – nicht angegeben; NaBik – Natriumbikarbonat; NCT – nichtrandomisierte kontrollierte Studie (non-randomized controlled trial); RCT – randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial), SHT – Schädel-Hirn-Trauma; ZPM – zentrale pontine Myelinolyse; ZVK – zentraler Venenkatheter.

^a retrospektiv beobachtend; ^b prospektiv beobachtend.

8.5 Sensitivitätsanalysen

Tabelle 62 Sensitivitätsanalysen im Vergleich 1: Hypertonic Saline versus Mannitol in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas

Outcome und Analyse	S	N	Effektschätzer	P ^a
1. Mortalität, Studienende				
Ergebnis der RCTs	6	318	RR 0,69 [0,45; 1,04]	
Ausschluss von Studien mit hohem RoB	4	238	RR 0,73 [0,43; 1,24]	0,86
Ausschluss von Cottenceau 2011 ^b	5	271	RR 0,62 [0,39; 0,97]	0,73
Ergebnis der RCTs und NCTs	8	428	RR 0,70 [0,47; 1,05]	0,94
2. gutes neurologisches Outcome, Studienende				
Ergebnis der RCTs	6	310	RR 1,28 [0,86; 1,90]	
Ausschluss von Studien mit hohem RoB	3	83	RR 2,22 [1,02; 4,84]	0,21
Ausschluss von Cottenceau 2011 ^b	5	263	RR 1,43 [1,08; 1,89]	0,65
3. ICP [mmHg], frühe Zeitpunkte (30–60 min, Nadir)				
Ergebnis der RCTs	10	1433	MD -0,19 [-0,54; 0,17]	
Ausschluss von Studien mit hohem RoB	8	1030	MD -0,12 [-0,54; 0,30]	0,81
Ausschluss von Mixed-Case-Studien	9	1413	MD -0,20 [-0,56; 0,15]	0,95
Ergebnis der RCTs und NCTs	18	2299	MD -0,69 [-1,49; 0,12]	0,42
4. CPP [mmHg], frühe Zeitpunkte (30–60 min)				
Ergebnis der RCTs	4	481	MD 5,48 [4,84; 6,12]	
Ausschluss von Studien mit hohem RoB	2	78	MD 9,57 [7,83; 11,30]	<0,0001
Ausschluss von Mixed-Case-Studien	3	461	MD 5,51 [4,88; 6,15]	0,94
Ergebnis der RCTs und NCTs	7	683	MD 4,44 [1,09; 7,78]	0,92
5. pBtO₂ [mmHg], frühe Zeitpunkte (30–60 min)				
Ergebnis der RCTs	1	20	MD -1,41 [-5,16; 2,34]	
Ausschluss von Mixed-Case-Studien	0	0	MD -	-
Ergebnis der RCTs und NCTs	2	62	MD 2,47 [-7,09; 12,03]	0,46
6. Therapieversagen, ohne Zeitpunkt				
Ergebnis der RCTs	4	622	RR 0,71 [0,51; 1,00]	
Ergebnis der RCTs und NCTs	7	933	RR 0,49 [0,31; 0,77]	0,96
7. erhöhter ICP pro Tag [h/d], ohne Zeitpunkt				
Ergebnis der RCTs	4	237	MD 0,41 [-4,52; 5,34]	
Ausschluss von Studien mit hohem RoB	3	190	MD -1,70 [-5,92; 2,52]	0,52
Ergebnis der RCTs und NCTs	7	557	MD -0,07 [-2,26; 2,11]	0,86
8. Krankenhausverweildauer [d], ohne Zeitpunkt				
Ergebnis der RCTs	2	71	MD 2,72 [-3,30; 8,74]	
Ausschluss von Studien mit hohem RoB	1	38	MD 4,00 [-2,71; 10,71]	0,78
Ergebnis der RCTs und NCTs	3	131	MD 2,07 [-2,96; 7,09]	0,87
9. Intensivstationsverweildauer [d], ohne Zeitpunkt				
Ergebnis der RCTs	4	237	MD -1,46 [-2,34; -0,59]	
Ausschluss von Studien mit hohem RoB	3	204	MD -1,41 [-2,30; -0,53]	0,94
Ausschluss anderer Daten als MW ± SD	3	203	MD -1,45 [-2,33; -0,57]	0,98
Ergebnis der RCTs und NCTs	6	347	MD -1,31 [-1,89; -0,74]	0,78
10. maschinelle Beatmung, Anzahl, ohne Zeitpunkt				
Ergebnis der RCTs	0	0	RR -	
11. maschinelle Beatmung, Dauer [d], ohne Zeitpunkt				
Ergebnis der RCTs	0	0	MD -	

Outcome und Analyse	S	N	Effektschätzer	p ^a
12. Katecholamintherapie, Anzahl, ohne Zeitpunkt				
Ergebnis der RCTs	1	38	RR 0,78 [0,54; 1,14]	
13. Katecholamintherapie, Dauer [d], ohne Zeitpunkt				
Ergebnis der RCTs	1	38	MD -0,71 [-2,12; 0,70]	
14. Multiorganversagen, ohne Zeitpunkt				
Ergebnis der RCTs	1	33	RR 0,14 [0,02; 1,23]	
Ausschluss von Studien mit hohem RoB	0	0	RR -	-
15. MODS, ohne Zeitpunkt				
Ergebnis der RCTs	1	33	MD -0,18 [-1,74; 1,38]	
Ausschluss von Studien mit hohem RoB	0	0	MD -	-
16. ICP [mmHg], späte Zeitpunkte (90–120 min)				
Ergebnis der RCTs	4	291	MD -2,33 [-3,17; -1,50]	
Ausschluss von Studien mit hohem RoB	3	126	MD -2,71 [-3,61; -1,82]	0,54
Ausschluss von Mixed-Case-Studien	3	271	MD -2,91 [-3,79; -2,03]	0,35
Ergebnis der RCTs und NCTs	8	782	MD -1,84 [-4,01; 0,33]	0,63
17. CPP [mmHg], späte Zeitpunkte (90–120 min)				
Ergebnis der RCTs	3	243	MD 9,08 [7,54; 10,62]	
Ausschluss von Studien mit hohem RoB	2	78	MD 10,68 [9,01; 12,34]	0,17
Ausschluss von Mixed-Case-Studien	2	223	MD 9,06 [7,50; 10,62]	0,98
Ergebnis der RCTs und NCTs	6	445	MD 6,26 [0,97; 11,54]	0,95
18. pBtO₂ [mmHg], späte Zeitpunkte (90–120 min)				
Ergebnis der RCTs	1	20	MD -1,44 [-3,88; 1,00]	
Ausschluss von Mixed-Case-Studien	0	0	MD -	-
Ergebnis der RCTs und NCTs	2	62	MD 5,44 [-9,52; 20,39]	0,37
19. Dauer des ICP-senkenden Effekts [h], ohne Zeitpunkt				
Ergebnis der RCTs	5	1010	MD 0,51 [-0,01; 1,02]	
Ausschluss von Studien mit hohem RoB	4	772	MD 0,42 [-0,14; 0,98]	0,82
Ergebnis der RCTs und NCTs	7	1261	MD 0,52 [0,08; 0,96]	0,97
20. CPP-Erniedrigung pro Tag [h/d], ohne Zeitpunkt				
Ergebnis der RCTs	1	20	MD -0,06 [-1,46; 1,34]	
21. SBP [mmHg], frühe Zeitpunkte (0–15 min)				
Ergebnis der RCTs	0	0	MD -	
22. SBP [mmHg], mittlere Zeitpunkte (30–60 min)				
Ergebnis der RCTs	0	0	MD -	
23. SBP [mmHg], späte Zeitpunkte (6–24 h)				
Ergebnis der RCTs	0	0	MD -	
24. MAP [mmHg], frühe Zeitpunkte (0–15 min)				
Ergebnis der RCTs	1	69	MD -0,10 [-1,38; 1,18]	
25. MAP [mmHg], mittlere Zeitpunkte (30–60 min)				
Ergebnis der RCTs	4	471	MD 0,48 [-0,19; 1,14]	
Ausschluss von Studien mit hohem RoB	2	68	MD 3,92 [0,40; 7,44]	0,06
Ausschluss von Mixed-Case-Studien	3	451	MD 0,50 [-0,17; 1,17]	0,96
Ergebnis der RCTs und NCTs	5	513	MD 2,26 [-0,76; 5,29]	0,94
26. MAP [mmHg], späte Zeitpunkte (6–24 h)				
Ergebnis der RCTs	2	86	MD 4,02 [1,83; 6,20]	
27. HF [1/min], frühe Zeitpunkte (0–15 min)				
Ergebnis der RCTs	0	0	MD -	

Outcome und Analyse	S	N	Effektschätzer	p ^a
28. HF [1/min], mittlere Zeitpunkte (30–60 min)				
Ergebnis der RCTs	1	20	MD -1,48 [-8,76; 5,80]	
Ausschluss von Mixed-Case-Studien	0	0	MD -	-
29. HF [1/min], späte Zeitpunkte (6–24 h)				
Ergebnis der RCTs	1	38	MD -5,00 [-17,73; 7,73]	
30. Serum-Natrium [mmol/L], frühe Zeitpunkte (0–15 min)				
Ergebnis der RCTs	3	109	MD 5,06 [4,43; 5,69]	
Ausschluss von Mixed-Case-Studien	2	89	MD 5,18 [4,52; 5,84]	0,80
31. Serum-Natrium [mmol/L], mittlere Zeitpunkte (30–60 min)				
Ergebnis der RCTs	2	403	MD 5,96 [5,02; 6,89]	
Ausschluss von Studien mit hohem RoB	0	0	MD -	-
32. Serum-Natrium [mmol/L], späte Zeitpunkte (6–24 h)				
Ergebnis der RCTs	3	168	MD 7,23 [5,85; 8,61]	
33. Serum-Osmolalität [mOsm/kg], frühe Zeitpunkte (0–15 min)				
Ergebnis der RCTs	1	69	MD -2,30 [-3,29; -1,31]	
34. Serum-Osmolalität [mOsm/kg], mittlere Zeitpunkte (30–60 min)				
Ergebnis der RCTs	2	258	MD 2,61 [0,49; 4,73]	
Ausschluss von Studien mit hohem RoB	1	20	MD 2,90 [0,32; 5,48]	0,86
Ausschluss von Mixed-Case-Studien	1	238	MD 2,00 [-1,72; 5,72]	0,78
35. Serum-Osmolalität [mOsm/kg], späte Zeitpunkte (6–24 h)				
Ergebnis der RCTs	2	86	MD 5,65 [2,15; 9,15]	
36. Volumenbilanz [L], (in den ersten 24 h)				
Ergebnis der RCTs	2	58	MD 0,18 [-0,22; 0,59]	
37. Urinausscheidung [L], (in den ersten 24 h)				
Ergebnis der RCTs	2	68	MD -0,25 [-0,36; -0,15]	
Ausschluss von Mixed-Case-Studien	1	48	MD -0,28 [-0,42; -0,14]	0,75
38. Infusionsvolumen [L], (während Transport oder Resuscitation)				
Ergebnis der RCTs	0	0	MD -	
39. Infusionsvolumen [L], (in den ersten 24 h)				
Ergebnis der RCTs	0	0	MD -	

S: Anzahl der ausgewerteten Studien; N: Anzahl der ausgewerteten Teilnehmer bzw. Episoden.

CPP – zerebraler Perfusionsdruck (cerebral perfusion pressure); HF – Herzfrequenz; ICP – intrakranieller Druck (intracranial pressure); MAP – mittlerer arterieller Druck (mean arterial pressure); MD – Mittelwertsdifferenz; MODS – Multi Organ Dysfunction Score; NCT – nichtrandomisierte kontrollierte Studie (non-randomized controlled trial); pBtO₂ – Sauerstoffpartialdruck im Hirngewebe (partial pressure of O₂ in brain tissue); RCT – randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); RoB – Biasrisiko (Risk of Bias); RR – Relatives Risiko; SBP – systolischer Blutdruck (systolic blood pressure).

^a p-Wert durch Student'schen T-Test im Vergleich zum Ergebnis der RCTs (signifikante Unterschiede fett hervorgehoben); ^b post-hoc-Sensitivitätsanalyse aufgrund höherer Verletzungsintensität in der HS-Gruppe.

Tabelle 63 Sensitivitätsanalysen im Vergleich 2: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas

Outcome und Analyse	S	N	Effektschätzer	P ^a
1. Mortalität, Studienende				
Ergebnis der RCTs	6	1290	RR 0,90 [0,78; 1,04]	
Ergebnis der RCTs und NCTs	12	3112	RR 0,88 [0,79; 0,98]	0,79
2. gutes neurologisches Outcome, Studienende				
Ergebnis der RCTs	4	1243	RR 0,97 [0,86; 1,10]	
Ergebnis der RCTs und NCTs	8	2600	RR 1,04 [0,94; 1,14]	0,42
3. maschinelle Beatmung, Dauer [d], ohne Zeitpunkt				
Ergebnis der RCTs	4	1235	MD 0,02 [-1,25; 1,29]	
Ausschluss anderer Daten als MW ± SD	3	1015	MD -0,25 [-1,78; 1,29]	0,79
Ergebnis der RCTs und NCTs	7	2138	MD 0,55 [-1,28; 2,38]	0,64
4. Katecholamintherapie, Dauer [d], ohne Zeitpunkt				
Ergebnis der RCTs	1	214	MD -1,00 [-1,88; -0,12]	
Ausschluss anderer Daten als MW ± SD	0	0	MD -	-
5. SBP [mmHg], mittlere Zeitpunkte (30–60 min)				
Ergebnis der RCTs	2	1139	MD -2,04 [-6,43; 2,36]	
Ausschluss anderer Daten als MW ± SD	1	923	MD -2,20 [-6,66; 2,26]	0,96
6. erhöhter ICP pro Tag [h/d], ohne Zeitpunkt				
Ergebnis der RCTs	2	319	MD 0,00 [-0,70; 0,71]	
Ausschluss anderer Daten als MW ± SD	1	248	MD 0,00 [-0,72; 0,72]	0,99
7. CPP-Erniedrigung pro Tag [h/d], ohne Zeitpunkt				
Ergebnis der RCTs	2	319	MD -1,50 [-5,17; 2,17]	
Ausschluss anderer Daten als MW ± SD	1	248	MD -0,10 [-0,85; 0,65]	0,46
8. Krankenhausverweildauer [d], ohne Zeitpunkt				
Ergebnis der RCTs	3	1177	MD 0,75 [-0,67; 2,17]	
Ausschluss anderer Daten als MW ± SD	2	955	MD 0,67 [-0,81; 2,15]	0,94
Ergebnis der RCTs und NCTs	6	1617	MD 1,94 [-0,80; 4,68]	0,45
9. Intensivstationsverweildauer [d], ohne Zeitpunkt				
Ergebnis der RCTs	3	1015	MD -0,99 [-3,55; 1,58]	
Ergebnis der RCTs und NCTs	6	1795	MD -0,20 [-1,95; 1,55]	0,62
10. maschinelle Beatmung, Anzahl, ohne Zeitpunkt				
Ergebnis der RCTs	0	0	RR -	
11. Katecholamintherapie, Anzahl, ohne Zeitpunkt				
Ergebnis der RCTs	1	60	RR 0,89 [0,72; 1,10]	
Ergebnis der RCTs und NCTs	3	347	RR 1,32 [0,67; 2,61]	0,28
12. Multiorganversagen, ohne Zeitpunkt				
Ergebnis der RCTs	0	0	RR -	
13. MODS, ohne Zeitpunkt				
Ergebnis der RCTs	1	923	MD 0,00 [-1,25; 1,25]	
14. ICP [mmHg], frühe Zeitpunkte (30–60 min, Nadir)				
Ergebnis der RCTs	1	36	MD -4,11 [-6,84; -1,38]	
15. ICP [mmHg], späte Zeitpunkte (90–120 min)				
Ergebnis der RCTs	0	0	MD -	
16. CPP [mmHg], frühe Zeitpunkte (30–60 min)				
Ergebnis der RCTs	1	36	MD 7,50 [1,96; 13,04]	
17. CPP [mmHg], späte Zeitpunkte (90–120 min)				
Ergebnis der RCTs	1	36	MD 0,00 [-5,75; 5,75]	

Outcome und Analyse	S	N	Effektschätzer	p ^a
18. pBtO₂ [mmHg], frühe Zeitpunkte (30–60 min)				
Ergebnis der RCTs	0	0	MD -	
19. pBtO₂ [mmHg], späte Zeitpunkte (90–120 min)				
Ergebnis der RCTs	0	0	MD -	
20. Dauer des ICP-senkenden Effekts [h], ohne Zeitpunkt				
Ergebnis der RCTs	0	0	MD -	
21. Therapieversagen, ohne Zeitpunkt				
Ergebnis der RCTs	1	36	RR 0,20 [0,05; 0,79]	
22. SBP [mmHg], frühe Zeitpunkte (0–15 min)				
Ergebnis der RCTs	0	0	MD -	
23. SBP [mmHg], späte Zeitpunkte (6–24 h)				
Ergebnis der RCTs	0	0	MD -	
24. MAP [mmHg], frühe Zeitpunkte (0–15 min)				
Ergebnis der RCTs	0	0	MD -	
25. MAP [mmHg], mittlere Zeitpunkte (30–60 min)				
Ergebnis der RCTs	0	0	MD -	
26. MAP [mmHg], späte Zeitpunkte (6–24 h)				
Ergebnis der RCTs	0	0	MD -	
27. HF [1/min], frühe Zeitpunkte (0–15 min)				
Ergebnis der RCTs	0	0	MD -	
28. HF [1/min], mittlere Zeitpunkte (30–60 min)				
Ergebnis der RCTs	0	0	MD -	
29. HF [1/min], späte Zeitpunkte (6–24 h)				
Ergebnis der RCTs	0	0	MD -	
30. Serum-Natrium [mmol/L], frühe Zeitpunkte (0–15 min)				
Ergebnis der RCTs	0	0	MD -	
31. Serum-Natrium [mmol/L], mittlere Zeitpunkte (30–60 min)				
Ergebnis der RCTs	4	1195	MD 6,25 [4,23; 8,27]	
Ausschluss von Studien mit hohem RoB	3	1161	MD 7,54 [6,35; 8,73]	0,28
32. Serum-Natrium [mmol/L], späte Zeitpunkte (6–24 h)				
Ergebnis der RCTs	1	226	MD 2,00 [1,17; 2,83]	
Ergebnis der RCTs und NCTs	2	379	MD 4,28 [-0,23; 8,79]	0,33
33. Serum-Osmolalität [mOsm/kg], frühe Zeitpunkte (0–15 min)				
Ergebnis der RCTs	0	0	MD -	
34. Serum-Osmolalität [mOsm/kg], mittlere Zeitpunkte (30–60 min)				
Ergebnis der RCTs	2	70	MD 7,96 [6,02; 9,90]	
Ausschluss von Studien mit hohem RoB	1	36	MD 9,00 [0,60; 17,40]	0,81
35. Serum-Osmolalität [mOsm/kg], späte Zeitpunkte (6–24 h)				
Ergebnis der RCTs	0	0	MD -	
36. Volumenbilanz [L], (in den ersten 24 h)				
Ergebnis der RCTs	1	34	MD -1,45 [-2,60; -0,30]	
Ausschluss von Studien mit hohem RoB	0	0	MD -	-
37. Urinausscheidung [L], (in den ersten 24 h)				
Ergebnis der RCTs	0	0	MD -	
38. Infusionsvolumen [L], (während Transport oder Resuscitation)				
Ergebnis der RCTs	1	923	MD 0,03 [-0,06; 0,12]	

Outcome und Analyse	S	N	Effektschätzer	p ^a
39. Infusionsvolumen [L], (in den ersten 24 h)				
Ergebnis der RCTs	3	989	MD -0,56 [-1,12; -0,00]	
Ausschluss von Studien mit hohem RoB	2	955	MD -0,42 [-0,96; 0,13]	0,72

S: Anzahl der ausgewerteten Studien; N: Anzahl der ausgewerteten Teilnehmer bzw. Episoden.

CPP – zerebraler Perfusionsdruck (cerebral perfusion pressure); HF – Herzfrequenz; ICP – intrakranieller Druck (intracranial pressure); MAP – mittlerer arterieller Druck (mean arterial pressure); MD – Mittelwertsdifferenz; MODS – Multi Organ Dysfunction Score; MW – Mittelwert; NCT – nichtrandomisierte kontrollierte Studie (non-randomized controlled trial); pBtO₂ – Sauerstoffpartialdruck im Hirngewebe (partial pressure of O₂ in brain tissue); RCT – randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); RoB – Biasrisiko (Risk of Bias); RR – Relatives Risiko; SBP- systolischer Blutdruck (systolic blood pressure); SD – Standardabweichung (standard deviation).

^a p-Wert durch Student'schen T-Test im Vergleich zum Ergebnis der RCTs (signifikante Unterschiede fett hervorgehoben).

Tabelle 64 Sensitivitätsanalysen im Vergleich 3: Hypertonic Saline versus isotone Kristalloide, Ringer-Laktat oder keine Therapie in der Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks

Outcome und Analyse	S	N	Effektschätzer	P ^a
1. Mortalität, Studienende				
Ergebnis der RCTs	7	1287	RR 0,94 [0,80; 1,11]	
Ausschluss von Mixed-Case-Studien	6	1217	RR 0,94 [0,80; 1,11]	0,99
Ergebnis der RCTs und NCTs	9	1495	RR 0,93 [0,79; 1,08]	0,89
2. Mortalität, 24 h				
Ergebnis der RCTs	5	1201	RR 0,94 [0,75; 1,18]	
3. maschinelle Beatmung, Dauer [d], ohne Zeitpunkt				
Ergebnis der RCTs	2	855	MD 0,73 [-0,87; 2,33]	
Ausschluss anderer Daten als MW ± SD	1	635	MD 0,50 [-1,45; 2,45]	0,86
Ergebnis der RCTs und NCTs	3	875	MD 0,62 [-1,36; 2,59]	0,93
4. Katecholamintherapie, Dauer [d], ohne Zeitpunkt				
Ergebnis der RCTs	1	214	MD -1,00 [-1,88; -0,12]	
Ausschluss anderer Daten als MW ± SD	0	0	MD -	-
5. SBP [mmHg], mittlere Zeitpunkte (30–60 min)				
Ergebnis der RCTs	5	1149	MD 6,22 [0,73; 11,71]	
Ausschluss anderer Daten als MW ± SD	4	933	MD 6,36 [0,74; 11,97]	0,97
Ergebnis der RCTs und NCTs	6	1169	MD 6,29 [1,04; 11,54]	0,99
6. Laktat [mg/dL], mittlere Zeitpunkte (30–60 min)				
Ergebnis der RCTs	1	37	MD -0,25 [-1,14; 0,64]	
7. Multiorganversagen, ohne Zeitpunkt				
Ergebnis der RCTs	1	246	RR 0,52 [0,11; 2,51]	
Ergebnis der RCTs und NCTs	2	434	RR 0,28 [0,09; 0,89]	0,53
8. Krankenhausverweildauer [d], ohne Zeitpunkt				
Ergebnis der RCTs	3	894	MD 0,03 [-2,83; 2,89]	
Ausschluss anderer Daten als MW ± SD	2	672	MD -5,07 [-21,22; 11,07]	0,54
Ergebnis der RCTs und NCTs	4	914	MD -0,78 [-5,89; 4,34]	0,79
9. Intensivstationsverweildauer [d], ohne Zeitpunkt				
Ergebnis der RCTs	2	672	MD 0,14 [-1,64; 1,93]	
Ergebnis der RCTs und NCTs	4	880	MD -2,73 [-7,19; 1,74]	0,24
10. maschinelle Beatmung, Anzahl, ohne Zeitpunkt				
Ergebnis der RCTs	0	0	RR -	
11. Katecholamintherapie, Anzahl, ohne Zeitpunkt				
Ergebnis der RCTs	0	0	RR -	
12. MODS, ohne Zeitpunkt				
Ergebnis der RCTs	1	632	MD 0,60 [-0,94; 2,14]	
13. arterieller pH-Wert, frühe Zeitpunkte (0–15 min)				
Ergebnis der RCTs	3	194	MD -0,01 [-0,03; 0,01]	
Ausschluss von Mixed-Case-Studien	2	134	MD -0,01 [-0,04; 0,02]	0,92
14. arterieller pH-Wert, mittlere Zeitpunkte (30–60 min)				
Ergebnis der RCTs	5	404	MD -0,01 [-0,05; 0,02]	
Ausschluss von Mixed-Case-Studien	4	344	MD -0,02 [-0,07; 0,03]	0,90
Ergebnis der RCTs und NCTs	6	424	MD -0,01 [-0,04; 0,02]	0,95

Outcome und Analyse	S	N	Effektschätzer	p ^a
15. arterieller pH-Wert, späte Zeitpunkte (6–24 h)				
Ergebnis der RCTs	1	59	MD 0,00 [-0,14; 0,14]	
Ausschluss von Mixed-Case-Studien	0	0	MD -	-
Ergebnis der RCTs und NCTs	2	79	MD -0,02 [-0,08; 0,05]	0,84
16. Laktat [mg/dL], frühe Zeitpunkte (0–15 min)				
Ergebnis der RCTs	0	0	MD -	
17. Laktat [mg/dL], späte Zeitpunkte (6–24 h)				
Ergebnis der RCTs	0	0	MD -	
18. Basenüberschuss [mmol/L], frühe Zeitpunkte (0–15 min)				
Ergebnis der RCTs	1	75	MD 1,28 [-1,15; 3,71]	
19. Basenüberschuss [mmol/L], mittlere Zeitpunkte (30–60 min)				
Ergebnis der RCTs	2	112	MD -1,26 [-4,97; 2,45]	
20. Basenüberschuss [mmol/L], späte Zeitpunkte (6–24 h)				
Ergebnis der RCTs	0	0	MD -	
21. SBP [mmHg], frühe Zeitpunkte (0–15 min)				
Ergebnis der RCTs	1	59	MD 2,00 [-1,37; 5,37]	
22. SBP [mmHg], späte Zeitpunkte (6–24 h)				
Ergebnis der RCTs	0	0	MD -	-
Ergebnis der RCTs und NCTs	1	20	MD -15,00 [-32,62; 2,62]	-
23. MAP [mmHg], frühe Zeitpunkte (0–15 min)				
Ergebnis der RCTs	4	451	MD 10,58 [2,58; 18,58]	
Ausschluss von Mixed-Case-Studien	2	321	MD 15,20 [3,01; 27,38]	0,53
24. MAP [mmHg], mittlere Zeitpunkte (30–60 min)				
Ergebnis der RCTs	3	381	MD 8,18 [0,53; 15,83]	
Ausschluss von Mixed-Case-Studien	2	321	MD 12,79 [-0,28; 25,86]	0,55
25. MAP [mmHg], späte Zeitpunkte (6–24 h)				
Ergebnis der RCTs	0	0	MD -	
26. HF [1/min], frühe Zeitpunkte (0–15 min)				
Ergebnis der RCTs	2	306	MD 4,93 [-0,95; 10,80]	
Ausschluss von Mixed-Case-Studien	1	246	MD 7,80 [6,73; 8,87]	0,35
27. HF [1/min], mittlere Zeitpunkte (30–60 min)				
Ergebnis der RCTs	3	343	MD 4,61 [-0,46; 9,68]	
Ausschluss von Mixed-Case-Studien	2	283	MD 6,72 [5,79; 7,64]	0,42
28. HF [1/min], späte Zeitpunkte (6–24 h)				
Ergebnis der RCTs	0	0	MD -	
29. Serum-Natrium [mmol/L], frühe Zeitpunkte (0–15 min)				
Ergebnis der RCTs	3	204	MD 10,78 [2,99; 18,58]	
Ausschluss von Mixed-Case-Studien	2	134	MD 8,68 [-0,43; 17,79]	0,73
30. Serum-Natrium [mmol/L], mittlere Zeitpunkte (30–60 min)				
Ergebnis der RCTs	7	1459	MD 8,12 [7,11; 9,12]	
Ausschluss von Mixed-Case-Studien	6	1389	MD 8,38 [7,51; 9,24]	0,70
Ergebnis der RCTs und NCTs	8	1479	MD 8,01 [7,04; 8,97]	0,88
31. Serum-Natrium [mmol/L], späte Zeitpunkte (6–24 h)				
Ergebnis der RCTs	3	531	MD 3,24 [1,13; 5,35]	

Outcome und Analyse	S	N	Effektschätzer	p ^a
32. Serum-Osmolalität [mOsm/kg], frühe Zeitpunkte (0–15 min)				
Ergebnis der RCTs	2	129	MD 24,98 [-10,30; 60,26]	
Ausschluss von Mixed-Case-Studien	1	59	MD 7,00 [4,19; 9,81]	0,32
33. Serum-Osmolalität [mOsm/kg], mittlere Zeitpunkte (30–60 min)				
Ergebnis der RCTs	3	366	MD 14,88 [9,81; 19,95]	
Ausschluss von Mixed-Case-Studien	2	296	MD 9,60 [-5,76; 24,97]	0,52
Ergebnis der RCTs und NCTs	4	386	MD 14,13 [9,17; 19,09]	0,84
34. Serum-Osmolalität [mOsm/kg], späte Zeitpunkte (6–24 h)				
Ergebnis der RCTs	2	305	MD 5,84 [-0,99; 12,66]	
35. intraoperativer Blutverlust [L], (während Not-OP)				
Ergebnis der RCTs	1	102	MD -1,00 [-2,25; 0,25]	
36. Bluttransfusionen [L], (während Not-OP oder Resuscitation)				
Ergebnis der RCTs	3	233	MD -0,71 [-1,06; -0,36]	
Ausschluss von Mixed-Case-Studien	2	163	MD -0,52 [-1,24; 0,21]	0,64
37. Bluttransfusionen [Units], (in den ersten 24 h)				
Ergebnis der RCTs	3	915	MD -0,12 [-0,36; 0,12]	
38. Volumenbilanz [L], (in den ersten 24 h)				
Ergebnis der RCTs	1	246	MD -1,40 [-2,06; -0,74]	
Ausschluss von Mixed-Case-Studien	0	0	MD -	-
Ergebnis der RCTs und NCTs	2	266	MD -3,96 [-11,00; 3,08]	0,48
39. Urinausscheidung [L], (in den ersten 24 h)				
Ergebnis der RCTs	1	246	MD 0,30 [0,11; 0,49]	
Ergebnis der RCTs und NCTs	2	266	MD 0,31 [0,17; 0,45]	0,68
40. Infusionsvolumen [L], (während Transport oder Resuscitation)				
Ergebnis der RCTs	5	1212	MD -0,34 [-0,98; 0,30]	
Ausschluss von Mixed-Case-Studien	4	1142	MD -0,18 [-0,90; 0,54]	0,75
41. Infusionsvolumen [L], (in den ersten 24 h)				
Ergebnis der RCTs	2	878	MD -1,05 [-1,65; -0,46]	
Ergebnis der RCTs und NCTs	3	898	MD -1,11 [-2,30; 0,08]	0,94

S: Anzahl der ausgewerteten Studien; N: Anzahl der ausgewerteten Teilnehmer bzw. Episoden.

HF – Herzfrequenz; MAP – mittlerer arterieller Druck (mean arterial pressure); MD – Mittelwertsdifferenz; MODS – Multi Organ Dysfunction Score; MW – Mittelwert; NCT – nichtrandomisierte kontrollierte Studie (non-randomized controlled trial); RCT – randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); RR – Relatives Risiko; SBP- systolischer Blutdruck (systolic blood pressure); SD – Standardabweichung (standard deviation).

^a p-Wert durch Student'schen T-Test im Vergleich zum Ergebnis der RCTs (signifikante Unterschiede fett hervorgehoben).

Tabelle 65 Sensitivitätsanalysen der Trial Sequential Analysis der primären Outcomes

Outcome und Analyse	RIS	FB gekreuzt	TSMB gekreuzt
Vergleich 1: HS vs. Mannitol in der Therapie des SHT, Mortalität, Studienende			
Ergebnis der TSA (RRR = 20 %, I^2 = 25 %)	3885	nein	nein
Sensitivitätsanalyse (RRR = 10 %, I^2 = 50 %)	24 310	nein	nein
Vergleich 1: HS vs. Mannitol in der Therapie des SHT, gutes neurologisches Outcome, Studienende			
Ergebnis der TSA (RRR = -20 %, I^2 = 25 %)	558	nein	nein
Sensitivitätsanalyse (RRR = -10 %, I^2 = 50 %)	3526	nein	nein
Vergleich 2: HS vs. Control in der Therapie des SHT, Mortalität, Studienende			
Ergebnis der TSA (RRR = 20 %, I^2 = 25 %)	3885	nein	nein
Sensitivitätsanalyse (RRR = 10 %, I^2 = 50 %)	24 310	nein	nein
Vergleich 2: HS vs. Control in der Therapie des SHT, gutes neurologisches Outcome, Studienende			
Ergebnis der TSA (RRR = -20 %, I^2 = 25 %)	558	ja	nein
Sensitivitätsanalyse (RRR = -10 %, I^2 = 50 %)	3526	nein	nein
Vergleich 3: HS vs. Control in der Therapie des SHT, Mortalität, Studienende			
Ergebnis der TSA (RRR = 20 %, I^2 = 25 %)	1698	ja	nein
Sensitivitätsanalyse (RRR = 10 %, I^2 = 50 %)	10 456	nein	nein
Vergleich 3: HS vs. Control in der Therapie des SHT, Mortalität, 24 h			
Ergebnis der TSA (RRR = 20 %, I^2 = 25 %)	3862	nein	nein
Sensitivitätsanalyse (RRR = 10 %, I^2 = 50 %)	24 160	nein	nein

Trial Sequential Analysis (TSA) der primären Outcomes. In der TSA wurde berechnet, welche erforderliche Fallzahl (RIS, required Information Size) nötig wäre, um mit einer statistischen Power von 80 % eine relative Risikoreduktion (RRR) von 20 % bzw. -20 % zu bestätigen oder zu verwerfen. Es wurde für eine geringe statistische Heterogenität I^2 = 25 % adjustiert. Die Sensitivitätsanalysen wurden erstellt, um mit einer statistischen Power von 80 % eine RRR von 10 % bzw. -10 % zu bestätigen oder zu verwerfen, mit Adjustierung für eine mittlere statistische Heterogenität I^2 = 50 %. Beim Kreuzen der Trial Sequential Monitoring Boundary-Linie (TSMB) kann auch vor Erreichen der errechneten RIS von einem mit einer statistischen Power von 80 % nachgewiesenen signifikanten Unterschied der Therapieeffekte ausgegangen werden. Beim Kreuzen der Futility Boundary-Linie (FB) kann auch vor Erreichen der RIS mit statistischer Power von 80 % das Fehlen eines Unterschieds in der Wirksamkeit angenommen werden.

HS – Hypertonic Saline; SHT – Schädel-Hirn-Trauma.

Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen

Meine akademischen Lehrenden waren in Marburg: Dr. Jürgen Adamkiewicz, Dr. Christian Aepinus, Dr. Holger Ahrens, PD Dr. Rene Aigner, Prof. Dr. Ute-Susann Albert, Prof. Dr. Peter Alter, Prof. Dr. Birgit Arabin, Dr. Christian Arndt, Dr. Hansjörg Aust, Dr. Christian Baarlink, Prof. Dr. Dr. Christian Bachmann, Dr. Micha Bahr, Irakli Balakhadze, Prof. Dr. Dr. Robert Bals, Dr. Svetlana Baranovski, Prof. Dr. Peter Barth, Prof. Dr. Detlef Bartsch, Prof. Dr. Dr. Heinz-Dieter Basler, Prof. Dr. Stefan Bauer, Prof. Dr. Uta-Maria Bauer, Prof. Dr. Erika Baum, PD Dr. Klaus Baumann, Prof. Dr. Annette Becker, Prof. Dr. Katja Becker, Prof. Dr. Stephan Becker, PD Dr. Ludwig Benes, Prof. Dr. Roswitha Berger, Dr. Simona Raluca Bergmann, Prof. Dr. Thomas Bertelmann, Dr. Mirjam Bertoune, PD Dr. Christoph Best, Prof. Dr. Michael Bette, Prof. Dr. Siegfried Bien, Prof. Dr. Christopher Bliemel, Dr. Carolin Blüml, Dr. Karin Bock, Prof. Dr. Stefan Bohlander, Dr. Reka Bölöni, Prof. Dr. med. Stefan Bösner, PD Dr. Hans-Albert Braun, Prof. Dr. Alexander Brehm, PD Dr. Cornelia Brendel , Prof. Dr. Malte Buchholz, Prof. Dr. Benjamin Bücking, Prof. Dr. Andreas Burchert, Prof. Dr. Katrin Bürk, Prof. Dr. Barbara Carl, Prof. Dr. Yalcin Cetin, Prof. Dr. Holger Christiansen, Dr. Dieter Conrad, Jens Cordes, Prof. Dr. Frank Czubayko, Dr. Alexander Damanakis, Hanna Daniel, Prof. Dr. Dr. Udo Dannlowski, Dr. Abdallah Al Daraghmeh, Prof. Dr. Dr. Jürgen Daut, Dr. Florian Debus, Prof. Dr. Niels Decher, Prof. Dr. Astrid Dempfle, Dr. Janina Dengler, Prof. Dr. Dr. Reinhard Dettmeyer, Dr. Gerhard Dickneite, Dr. Carsten Dietz, Dr. Gerhard Dinges, Prof. Dr. Richard Dodel, Prof. Dr. Norbert Donner-Banzhoff, Dr. Dr. Reiner Dornow, Dr. Volker Duda, Prof. Dr. Leopold Eberhart, Prof. Dr. Turgay Efe, Prof. Dr. Karla Eggert, PD Dr. Klaus Ehlenz, Dr. Markus Eickmann, Dr. Christian Eienbröker, Prof. Dr. Martin Eilers, PD Dr. Behfar Eivazi, Prof. Dr. Volker Ellenrieder, PD Dr. Bilal Farouk El-Zayat, Prof. Dr. Rita Engenhardt-Cabillic, Prof. Dr. Christian Enzensberger, Dr. Karla Erffmeier, PD Dr. Irina Falkenberg, Prof. Dr. Volker Fendrich, Dr. Beate Feuser, Prof. Dr. Michael Franz, Prof. Dr. Michael Frink, PD Dr. Barbara Fritz, Dr. Carsten Frohme, Prof. Dr. Susanne Fuchs-Winkelmann, Dr. Reinhard Funck, Prof. Dr. Timo Gaiser, PD Dr. Markus Gehling, Dr. Josef Geks, Prof. Dr. Götz Geldner, Dr. Anna Glatzl, Prof. Dr. Kai Goldmann, Prof. Dr. Christian Görg, Dr. Konrad Görg, Tilman Görg, Prof. Dr. Jürgen Graf, Dr. Hans-Henning Gratz, Dr. Brandon Greene, Prof. Dr. Thomas Mathias Gress, PD Dr. Timm Greulich, Dr. Katharina Grikscheit, Prof. Dr. Wolfram Grimm, Prof. Dr. Robert Grosse,

Dr. Kornelia Grundmann, Prof. Dr. Karl-Heinz Grzeschik, Prof. Dr. Thomas Gudermann, Prof. Dr. Peyman Hadji, Prof. Dr. Hajo Hamer, Prof. Dr. Andrej Hasilik, Prof. Dr. Axel Hegele, PD Dr. Dr. Ulrich Hemmeter, PD Dr. Markus Henke, Dr. Martin Henzel, Prof. Dr. Michael, Dr. Anna Heverhagen, Prof. Dr. Dr. Johannes Heverhagen, Prof. Dr. Thomas Heyse, Dr. Markus Hofer, PD Dr. Helmut Höffken, Prof. Dr. Heinz-Gert Höffkes, Prof. Dr. Rainer Hofmann, Prof. Dr. Thomas Hofmann, Prof. Dr. Joachim Hoyer, Prof. Dr. Walter Hundt, Prof. Dr. Anahita Jablonski-Momeni, Prof. Dr. Ralf Jacob, PD Dr. Gabriele Jaques, Prof. Dr. Marek Jauß, Dr. Andreas Jerrentrup, Dr. Lukas Jerrentrup, Dr. Dennis Josephs, Prof. Dr. Matthias Kalder, Prof. Dr. Inge Kamp-Becker, Prof. Dr. Dr. Peter Kann, Dr. Veit Kanngießer, Dr. Sara Kazerounian, Dr. Frauke Kepura, Prof. Dr. Peter Kern, Prof. Dr. Clemens Kill, Dr. Hea-Sook Kim-Berger, Prof. Dr. Ralf Kinscherf, Prof. Dr. Tilo Kircher, Dr. Günter Kirn, Prof. Dr. Andreas Kirschbaum, Prof. Dr. Hans-Dieter Klenk, Prof. Dr. Volker Klingmüller, Prof. Dr. Klaus-Jochen Klose, Prof. Dr. Susanne Knake , PD Dr. Michael Knipper, Prof. Dr. Rembert Koczulla, Prof. Dr. Ulrich Koehler, Dr. Christine Köhler, Dr. Siegmund Köhler, Dr. Beate Kolb-Niemann, Prof. Dr. Arne König, Prof. Dr. Carsten Konrad, Prof. Dr. Jan Koolman PD Dr. Alexei Korchounov, Dr. Bernhard Kösters, Dr. Johannes Krautheim, Roland Kreutzer, Prof. Dr. Jürgen-Christian Krieg, Prof. Dr. Udo Kroh, Prof. Dr. Antonio Krüger, Prof. Dr. Johannes Kruse, Prof. Dr. Christian Kühne, Prof. Dr. Maritta Kühnert, Prof. Dr. Steffen Kunsch, Dr. Kerstin Kusch, Dr. Andrea Kussin, Dr. Corinna Leonhardt, PD Dr. Andreas Leonhardt, Dr. Damiano Librizzi, Prof. Dr. Roland Lill, Prof. Dr. Birgit Liss, Stefanie Loest, Prof. Dr. Michael Lohoff, Dr. Caroline Lopez, Dr. Eberhard von Löw, Prof. Dr. Georg Lüers, Dr. Ulrich Lüsebrink, Prof. Dr. Andreas Mahnken, Prof. Dr. Rolf Maier, Prof. Dr. Bernhard Maisch, Prof. Dr. Andrea Maisner, Dr. Dr. Kurt Mandrek, Dr. Elisabeth Maurer , Prof. Dr. Martin Max, Prof. Dr. Geert Mayer, Prof. Dr. Stephanie Mehl, PD Dr. Wolfgang Meißner, Dr. Stephan Metzelder, Dr. Christian Meyer, Prof. Dr. Patrick Michl, Prof. Dr. Nikolas Mirow, PD Dr. Hannelore Mittag, Prof. Dr. Roland Moll, Dr. Franz Möller, Prof. Dr. Rainer Moosdorf, Dr. Michael Moritz, Prof. Dr. Dr. Ulrich Mueller, Prof. Dr. Rolf Müller, PD Dr. Sabine Müller-Brüsselbach, Prof. Dr. Reinier Mutters, Prof. Dr. Veit Mylius, Prof. Dr. Dr. Andreas Neff, Prof. Dr. Andreas Neubauer, Prof. Dr. Bernhard Neumüller, PD Dr. Wilfried Nikolaizik, Dr. Wilhelm Nimphius, Prof. Dr. Christopher Nimsky, Prof. Dr. Michel Noutsias, PD Dr. Ludwig Oberkircher, Prof. Dr. Dr. Wolfgang Oertel, PD Dr. Peter Olbert, Prof. Dr. Dominik Oliver, Dr. Egbert Opitz,

Prof. Dr. Axel Pagenstecher, Dr. Roman Pahl, Dr. Georgios Pantazis, Isabell Pape-Meyer, Prof. Dr. Mariana Parahuleva, Dr. Cecilia-Carmen Patrascan, Anika Pehl, PD Dr. Christian-Dominik Peterlein, Dr. Mira Peters, Dr. Andreas Pfestroff, Prof. Dr. Klaus Pieper, Prof. Dr. Timothy Plant, Dr. Birgit Plöger, PD Dr. Regina Preisig-Müller, Dr. Thomas Pressel, PD Dr. Hartmut Printz, Dr. Kurt Quaschner, Dr. Annette Ramaswamy, Evgenia Rashchiker, Prof. Dr. Jens-Peter Reese, Prof. Dr. Alfred Reiter, Prof. Dr. Harald Renz, Peter Rexin, Prof. Dr. Adriana del Rey, Prof. Dr. Gerd Richter, Dr. Jorge Riera-Knorrenschild, PD Dr. Vincent Ries, Prof. Dr. Manfred Riße, PD Dr. Markus Ritter, Prof. Dr. Rainer Ritz, Dr. Fiona Rodepeter, Prof. Dr. Volker Roelcke, Dr. Marion Roeßler, Dr. Tobias Rogosch, Prof. Dr. Klaus-Heinrich Röhm, PD Dr. Caroline Rolfes, Prof. Dr. Felix Rosenow, Dr. Birgit Rost, Prof. Dr. Matthias Rothmund, Dr. Hans Röttgers, Prof. Dr. Steffen Ruchholtz, Prof. Dr. Irmtraut Sahmland, Prof. Dr. Helmut Schäfer, Prof. Dr. Jürgen Schäfer, Dr. Christian Schales, Prof. Dr. Bernhard Schieffer, Prof. Dr. Bernd Schmeck, Dr. Ansgar Schmidt, Prof. Dr. Lothar Schmidt, Prof. Dr. Stephan Schmidt, Prof. Dr. Jan Schmitt, Prof. Dr. Joachim Schneider, Thomas Schneyer, Prof. Dr. Markus Schofer, Dr. Katharina Schoner, Prof. Dr. Gerhard Schratt, Dr. Frank Michael Schröder, Dr. Ulrich Schu, Prof. Dr. Stephan Schulze, PD Dr. Karl-Friedrich Schüttler, Prof. Dr. Burkhard Schütz, Dr. Tim Schwarting, PD Dr. Ulf Seifart, Prof. Dr. Jürgen Seitz, Prof. Dr. Walter Sekundo, Dr. Selim Sevinc, Dr. Tabea Siekmann, PD Dr. Friederike Sixel-Döring, Prof. Dr. Norbert Sommer, Dr. Jens Soukup, Dr. Andreas Speil, Dr. Bernd Stahl, Prof. Dr. Thorsten Steinfeldt, Prof. Dr. Birte Steiniger, PD Dr. Martin Steinkamp, Prof. Dr. Armin Steinmetz, Prof. Dr. Karin Stiasny-Kolster, Dr. Tina Stibane, Prof. Dr. Thorsten Stiewe, Prof. Dr. Dr. Michael Stiller, Prof. Dr. Erwin Stolz, PD Dr. G. Strassmann, Dr. Mirjam Stratmann, Prof. Dr. Herwig Strik, Prof. Dr. Adam Strzelczyk, Prof. Dr. Guntram Suske, Prof. Dr. Björn Tackenberg, PD Dr. Johannes Tebbe, Dr. Christoph Tennie, Prof. Dr. Afshin Teymoortash, PD Dr. Frank Theisen, Markus Thiede, Prof. Dr. Kati Thieme, Prof. Dr. Nina Timmesfeld, Prof. Dr. Alexander Torossian, Dr. Timon Vassiliou, Prof. Dr. Helmut Vedder, Dr. Christian Viniol, Prof. Dr. Claus Vogelmeier, Prof. Dr. Sebastian Vogt, Prof. Dr. Hilke Vorwerk, Achim Wagner, Prof. Dr. Uwe Wagner, Prof. Dr. Siegfried Waldegger, Prof. Dr. Jens Waldmann, Dr. Nadja Viktoria Weber, Prof. Dr. Eberhard Weihe, Dr. Yaroslava Wenner, Dr. Andrea Werdecker, Prof. Dr. Jochen Werner, Dr. Ronny Westerman, PD Dr. Reiner Westermann, Dr. Christina Westhoff, Prof. Dr. Susanne Wiegand, PD Dr. Thomas Wiesmann, Prof. Dr. Beate Wilhelm,

Susanne Wilhelm, PD Dr. Yaroslav Winter, Prof. Dr. Udo Wolf, Dr. Cornelia Wolff, Dr. Ellen Wollmer, Prof. Dr. Thomas Worzfeld, Dr. Christian Wrocklage, Prof. Dr. Hinnerk Wulf, PD Dr. Alexander Yang, Dr. Philipp Yu, Dr. Maxim Zavorotnyy, Prof. Dr. Michael Zemlin, Prof. Dr. Ralph Zettl, Dr. Barbara von Zezschwitz, Dr. Ewgeni Ziring, Dr. Kathleen Zocher, Prof. Dr. Martin Zoremba, Dr. Dario Zovko, Dr. Lutz Zwioerek

In München: Dr. Heiko Baschnegger, PD Dr. Andreas Bauer, Dr. Andreas Bayer, Hans Berger, Dr. Patricia Bernasconi, Dr. Susanne Braun, PD Dr. Florian Brettner, Prof. Dr. Josef Briegel, Dr. med. Frank Daum, Dr. Alexander Etspüler, PD Dr. Thomas Felbinger, Dr. Jonas Fischer, Dr. Erik Franzen, Dr. Lorenz Frey, Dr. Sebastian Gallenberger, Dr. Florian Geier, Dr. Markus Giehl, Dr. Julia Göschl, Dr. Frank Grommek, Dr. Wolfgang Guggemos, Dr. Florian Heeg, Dr. Philipp Hering, Dr. Dominik Höchter, Dr. Edgar Hörwick, PD Dr. Michael Irlbeck, Dr. Frank Kabs, Dr. Thomas Klier, Dr. Othmar Kofler, Dr. Christian Kowalski, Dr. Henning Laven, Dr. Laurenz Mehringer, Dr. Mario Moser, Dr. Christian Müller, Dr. Astrid Niederfahrenheit, Dr. Johanna Nold, Prof. Dr. Natascha Nüssler, Prof. Dr. Markus Rehm, Prof. Dr. Stefan Sack, Dr. Ines Schroeder, Dr. Michael Seilmaier, Dr. Daniel Siegl, Dr. Richard Spitz, Dr. Stefan Stern-Straeter, Dr. Christof Strohner, PD Dr. Rolf Weidenhagen, PD Dr. Thomas Weig, Dr. Michael Zoller, Prof. Dr. Bernhard Zwißler

Danksagung

Ich möchte allen Personen meinen herzlichen Dank aussprechen, die mich bei der Bearbeitung meiner Doktorarbeit unterstützt haben. Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Leopold Eberhart, für die Überlassung des Themas und die jahrelange hervorragende Betreuung.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. Hinnerk Wulf, dass ich meine Arbeit in der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie anfertigen durfte.

Ganz besonderer Dank gilt den Herren Prof. Dr. Leopold Eberhart, Dr. Benjamin Völlger und Prof. Dr. Daniel Chappell für ihre wertvolle Erfahrung und die exzellente und ausdauernde Zusammenarbeit an der Publikation im Journal of Neurosurgical Anesthesiology.

Ich danke Frau Dr. Stephanie Weibel, Herrn Dr. Hans-Christian Dinges sowie der Cochrane Gesellschaft in Freiburg für die fachliche Expertise und die bereichernden Diskussionen über methodische Aspekte von Metaanalysen.

Vielen Dank an meine Freunde Lukas Privo und Claire Dunlap für das Korrekturlesen und an Silke Geiring für die bibliothekarische Unterstützung bei der Literaturbeschaffung.

Ein ganz persönliches Dankeschön gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, für ihre jahrelange liebevolle Unterstützung, dafür, dass sie mir meine Ausbildung ermöglichen haben und mir stets mit Rat und Tat zur Seite stehen.

Mein herzlichster Dank gilt meiner Ehefrau Claudia für ihre Liebe, dafür dass sie mich in jeder einzelnen Phase dieser Arbeit uneingeschränkt unterstützt hat, dass sie für alle Probleme und Freuden die beste Ansprechpartnerin war und dass sie mich immer wieder aufs Neue motiviert hat.